
Aus der Klinik für Neurochirurgie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ch. Nimsky
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Zielpunktfindung bei der Planung der stereotaktischen Operation zur tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei Patienten mit medikamentenrefraktärem Morbus Parkinson

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin, dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Elisabeth Mirjam Stiksrud aus Frankfurt/Main

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
08. Mai 2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dieter Hellwig

1. Koreferent: Prof. Dr. Susanne Knake

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung	11
1. Zusammenfassung	12
2. Abstract	15
II. Klinische und theoretische Grundlagen	17
3. Das Parkinson-Syndrom	18
3.1. Diagnostik	19
3.1.1. Klinische Untersuchung und Stadieneinteilung	19
3.1.2. Apparative Zusatzdiagnostik und Differentialdiagnosen .	21
3.2. Anatomie der Basalganglien und Pathophysiologie des M. Parkinson	22
3.2.1. Anatomie und Funktion der Basalganglien, insbesondere des Nucleus subthalamicus	22
3.2.2. Physiologie der Basalganglien und Pathophysiologie beim M. Parkinson	24
3.2.3. Pathologie des M. Parkinson	27
3.3. Therapie des M. Parkinson	28
3.3.1. L-Dopa und medikamentöse Behandlungsstrategien . . .	28

3.3.2.	Das L-Dopa-Langzeitsyndrom	31
3.4.	Tiefe Hirnstimulation	34
3.4.1.	Prädiktoren des Operationserfolgs, Indikation und Kon- traindikation	35
3.4.2.	Komplikationen und Nebenwirkungen	37
3.4.3.	Operationszeitpunkt	38
3.4.4.	Andere Indikationen zur tiefen Hirnstimulation	39
4.	Historische Entwicklung der Basalganglien Chirurgie	41
4.1.	Chirurgische Therapie des M. Parkinson	41
4.1.1.	Stimulation statt Läsion	44
4.1.2.	Die unterschiedlichen Zielpunkte	45
4.2.	Entwicklung der Stereotaxie	47
4.2.1.	Stereotaktische Rahmen	48
4.2.2.	Stereotaktische Atlanten	49
4.2.3.	Ventrikulographie und direkte Zielpunktvisualisierung . .	50
5.	Aktueller Forschungsstand	52
5.1.	Aktuelle Forschung und Entwicklungen auf dem Gebiet der Ba- salganglien Chirurgie	52
5.2.	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	53
5.3.	Untersuchungshypothesen	55
III.	Material und Methoden	57
6.	Planung und Ablauf der Operation	58
6.1.	Patientenselektion	58
6.1.1.	L-Dopa-Testung	58

6.1.2.	Kognitive und psychiatrische Testung	59
6.1.3.	Prüfung von weiteren Ausschlusskriterien	60
6.2.	Operationsplanung	61
6.2.1.	Die Operationsplanung am Computer	62
6.3.	Ablauf der Operation	69
6.3.1.	Ableitung	71
6.3.2.	Teststimulation	74
6.3.3.	Endgültige Elektrodenplatzierung	78
6.3.4.	Postoperative Versorgung	80
7.	Datenerhebung	82
7.1.	Patientenkollektiv	82
7.2.	Daten	83
7.2.1.	Planungsdaten und Messungen an CT/MRT	85
7.2.2.	Daten der Mikroableitung	88
7.2.3.	Teststimulationsdaten	90
7.2.4.	Allgemeine Patientendaten	93
7.2.5.	Daten zum längerfristigen Operationserfolg	94
8.	Statistische und mathematische Methoden	96
IV.	Ergebnisse	98
9.	Allgemeine Messungen	99
9.1.	Gehirngröße	99
9.2.	Weite des 3. Ventrikels	99
9.3.	AC-PC-Linie	100
9.4.	Trajektorienlänge	100

9.5. Atrophie	100
9.6. Alter und Erkrankungsdauer	101
10. Lokalisation der funktionellen Koordinaten des STN	103
10.1. Die funktionellen Koordinaten	103
10.1.1. Lateralität	103
10.1.2. Lokalisation in y- und z-Ebene	105
10.2. Auswirkungen anatomischer Gegebenheiten auf die Lokalisation des STN	107
11. Funktion und Nutzen der intraoperativen elektrophysiologischen Ab- leitung	110
11.1. Anzahl der Trajektorienwechsel	110
11.2. Erfolg des Trajektorienwechsels	111
12. Intraoperative STN-Lokalisation mittels elektrophysiologischer Ablei- tung	113
12.1. Präoperativ geplanter Zielpunkt versus intraoperative Zielpunkt- Lokalisation	113
12.1.1. Intraoperative Mikroableitungen	113
12.1.2. Teststimulation	116
12.1.3. Elektrodenspitze	116
12.2. Teststimulation versus individuelle Ausdehnung des STN	121
13. Die Teststimulation und beobachtete Nebenwirkungen	122
13.1. Teststimulationspunkte	122
13.2. Nebenwirkungen	125
14. Wahl und Auswirkungen des Trajektorienwinkels	127

14.1. Beeinflussung der Wahl des Trajektorienwinkels durch anatomische Gegebenheiten	127
14.2. Auswirkungen des Winkels der Trajektorie	130
14.3. Verhältnis des Trajektorienwinkels zu anatomischen Orientierungspunkten	136
14.3.1. Sagittaler Winkel und Abstand zur Kranznaht	136
14.3.2. Coronarer Winkel und Lateralität	137
15. Längerfristige Ergebnisse der Operation	138
15.1. Präoperativer UPDRS III	138
15.2. Postoperativer UPDRS III	138
15.3. Endgültiger Stimulationspol	141
V. Diskussion	142
16. Untersuchung der Hypothesen	143
16.1. Bestimmung des Zielpunktes	143
16.2. Platzierung der endgültigen Stimulationselektrode	149
16.3. Auswirkungen der Wahl der Trajektorie	152
17. Methoden-Kritik	156
18. Ausblick	158
VI. Anhang	184
A. Anhang	185
A.1. UPDRS Teil III	185

Inhaltsverzeichnis

A.1.1. Motorische Untersuchung	185
A.2. Beispiel eines Stimulationsprotokolls	188
A.3. Kontrollvariablen	192
A.4. Gruppenbildung der Nebenwirkungen	193
A.4.1. Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen	195
A.5. Tabelle zum Trajektorienwechsel und dem Erfolg der Ableitung .	202
A.6. Interkorrelationstabelle zum Zusammenhang zwischen der Wahl des endgültigen Stimulationspols und intraoperativ gewonnener Daten	203
A.7. Verzeichnis der akademischen Lehrer	204
A.8. Danksagung	205

Teil I.

Zusammenfassung

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Untersuchungsziel

Untersucht wurde die Zielpunktfindung bei der Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation in den Nucleus subthalamicus (STN) bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson. Ziel war die Prüfung der Genauigkeit der individuellen Bestimmung des Zielpunktes am T2-gewichteten MRT im Vergleich zu den zuvor verwendeten Standardkoordinaten, die Prüfung von Nutzen und Effektivität der intraoperativen elektrophysiologischen Ableitung von STN-typischen Signalen, zunächst mittels eines zentralen Trajektes, sowie die Prüfung des Operationserfolges hinsichtlich der Symptomreduktion und des Auftretens von Nebenwirkungen.

Patienten, Material und Methoden

Die Planungs- und Operationsdaten von 52 Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2006 an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Marburg operiert wurden, konnten ausgewertet werden. Die Planung erfolgte mittels präoperativer kernspintomographischer Bildgebung und Fusion mit komputertomographischen Lokalisationssequenzen. Intraoperativ wurde eine einfache Mikroelektrodenableitung zunächst des zentralen Trajektes und bei Nicht-Auffinden des STN eine Ableitung weiterer der fünf möglichen Trajekte sowie eine Teststimulation am wachen Patienten durchgeführt. Der Verlauf wurde mit einem Follow-up von einem Jahr postoperativ im Hinblick auf die motorische

Untersuchung (UPDRS III) sowie das Auftreten von stimulations- oder operationsbedingten Nebenwirkungen untersucht.

Ergebnisse

Es ergab sich eine signifikant geringere Lateralität des Zielpunktes (11,09/-11,17mm) im Vergleich zu den Standardkoordinaten (12/-12mm). Dennoch wurde in 74% links und 68% rechts mit dem zentralen Trajekt ein typisches STN-Signal abgeleitet. Die Ableitung von weiteren Trajekten nach frustraner zentraler Ableitung führte zwar im Einzelfall, nicht aber systematisch zu einer besseren Effektivität der elektrophysiologischen Zielpunktbestimmung. Der Trajektorienwinkel hatte im untersuchten Kollektiv keinen Einfluss auf intraoperative Nebenwirkungen bei der Teststimulation oder postoperativ aufgetretene, insbesondere psychopathologische Veränderungen. Insgesamt ergab sich eine signifikante Besserung im UPDRS III um durchschnittlich 34,3 Punkte im medikamentösen Off postoperativ.

Schlussfolgerungen

Ein im Vergleich zu älteren Planungsmethoden im MRT eher medial-dorsal im STN geplanter Zielpunkt führt zu einem intraoperativ erfolgreichen Auffinden des STN und zur Ableitung des charakteristischen Signals vor Erreichen des endgültigen Zielpunktes. Bei Platzierung der endgültigen vierpoligen Stimulationselektrode mit dem untersten Pol am geplanten Zielpunkt wird der STN in grösstmöglicher Ausdehnung erreicht, was auch das positive Outcome ein Jahr postoperativ bestätigt. Die intraoperative Mikroableitung eines zentralen Trajektes ist ausreichend zur Verifizierung des Zielpunktes im STN und insbesondere relevant zur Anzeige einer Fehllage, die z.B. durch einen „brain shift“ bedingt sein kann. Somit ist im Sinne einer Zeitersparnis bezüglich der Operati-

1. Zusammenfassung

onsdauer und einer Risikominimierung bezüglich intraoperativer Komplikationen die Verwendung zunächst eines Trajektes dem Ableiten von fünf parallelen Elektroden vorzuziehen. Im untersuchten Kollektiv besteht kein Zusammenhang zwischen dem Zugangswinkel und der Effektivität der Operation oder dem Auftreten von Nebenwirkungen, wobei es zur genaueren Prüfung des multifaktoriellen Zusammenspiels weiterer kontrollierter Studien bedarf.

2. Abstract

Background and study aims

To investigate targeting of the Nucleus subthalamicus (STN) for implantation of deep brain stimulation (DBS) electrodes in patients with advanced Parkinson's disease. The aim of this study was to evaluate the accuracy of the individually planned target by T2-weighted MRI compared to the previously used standard coordinates, to evaluate the efficacy of intraoperative microelectrode recording, especially by using only one central trajectory and to evaluate the success of the operation concerning the reduction of symptoms and side effects.

Patients, material and methods

52 patients, who underwent DBS between 2003 and 2006 in the Neurosurgical Department at the University Hospital Marburg, were enrolled in the study. Targeting of the STN was done by fusion of MRI and CT-scans prior to the operation. During operation, microelectrode recording of the central trajectory was conducted routinely. In case of failure in recording the signal characteristic of the STN, microelectrode recording was done with one additional out of five possible trajectories. A test stimulation was performed intraoperatively in the awake patient. We evaluated a one year follow-up of the motor examination (UPDRS III) and the stimulation induced or the operation-dependent side effects.

Results

We found the laterality of the target point to be significantly lower (11,09/ - 11,17mm) than the previously used standard coordinates (12/ -12mm). Nonetheless the central trajectory led to microelectrode recording of the STN signal in 74% for the left and 68% for the right side. Additional microelectrode recordings of other trajectories after failed central recording showed an additional benefit only in solitary cases. The angle of the trajectory had no systematic influence on side effects during test stimulation and on the postoperatively reported psychopathological outcome. There was a significant benefit documented by the UPDRS motor score without medication from pre- to postoperative (symptom reduction on average by 34,3 points).

Conclusion

The planning of STN target on MRI more medial and dorsal than previously performed was accurate and led to good results of intraoperative microelectrode recording with the central trajectory. Hereby, the permanent stimulation electrode with four contacts placed with the top of the last contact on the target point, covers the whole STN. The effectiveness is supported by the the positive motor outcome in one year follow-up. Microelectrode recording of the central trajectory is sufficient to confirm the STN target and especially relevant to indicate misplacement. This happens due to the effect of the socalled "brain shift". The use of only one trajectory compared to five parallel channels results in a reduction in operation time and the risk of intraoperative complications. In our patient collective, there was no relation between the angle of the trajectory and the outcome of the operation or any side effects. Further controlled studies are needed to investigate these multiple interactions of deep brain stimulation for Parkinson's disease.

Teil II.

Klinische und theoretische Grundlagen

3. Das Parkinson-Syndrom

In einem „Essay on the shaking palsy“ beschrieb James Parkinson im Jahr 1817 erstmals systematisch den Symptomkomplex der nach ihm benannten parkinsonschen Erkrankung [76]. Dieser beinhaltete motorische Defizite wie Rigor, Tremor und Akinese. Die klassische Symptomatik mit gutem Ansprechen auf eine Medikation mit L-Dopa wird heute als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS oder Morbus Parkinson) bezeichnet. Diese macht mit ca. 80% den größten Anteil der Parkinson-Syndrome aus. Der Rest besteht aus symptomatischen und atypischen Parkinson-Syndromen. Letztere beinhalten die Multisystematrophie (MSA), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBG) oder die Demenz vom Lewy-Body-Typ (LBD). Diese sind ebenso vom M. Parkinson abzugrenzen wie die symptomatischen, das heißt vaskulär bedingten, posttraumatischen, medikamenten- bzw. toxininduzierten oder entzündlichen Parkinson-Syndrome. Weiterhin erfolgt inzwischen eine Einteilung der familiären Parkinson-Syndrome (PARK 1–8 und PARK 10, 11) [32].

Als pathophysiologisches Korrelat liegt dem idiopathischen Parkinsonismus ein striataler Dopaminmangel durch Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra zugrunde [80]. Die epidemiologischen Daten zur parkinsonschen Erkrankung variieren stark, je nach Klassifikation der Parkinson-Syndrome und abhängig von der untersuchten Altersgruppe. Das Kompetenznetz Parkinson gibt die Prävalenz des M. Parkinson in Deutschland mit 100–200/100.000 Einwohnern an. In der Altersgruppe der über 65-Jährigen liegt diese be-

reits bei 1800/100.000 Einwohner. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 50 bis 60 Jahren [32].

3.1. Diagnostik

Im Vordergrund der Diagnosestellung stehen die klinische Untersuchung und die Beurteilung der Symptome, die zwar in den Frühstadien, z. B. des atypischen oder idiopathischen Parkinsonismus, sehr ähnlich aussehen können, die aber dennoch wichtige Indizien für differentialdiagnostische Überlegungen liefern. Auf ein IPS weist z. B. ein einseitiger bzw. asymmetrischer Beginn der motorischen Symptome hin.

Weitere differentialdiagnostische Hinweise liefert die Beurteilung der Responsivität auf das Medikament L-Dopa. Diese ist aufgrund der nigrostriatalen Funktionsstörung bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung am stärksten ausgeprägt. Jedoch kann es auch ein gewisses Ansprechen auf L-Dopa bei der MSA, PSP oder der doparesponsiven Dystonie geben.

3.1.1. Klinische Untersuchung und Stadieneinteilung

Kennzeichnend sind die motorischen Hauptsymptome:

Rigor - Tremor - Akinese

Man unterscheidet je nach Ausprägung der Symptomatik einen tremordominanten Typ von einem akinetisch-rigiden oder einem Äquivalenz-Typ.

In Bezug auf den **Rigor** nimmt der Patient eine zum Teil schmerzhafte Versteifung von proximalen Muskelgruppen wahr. Er kann sich auch in Form von Rückenschmerzen äußern. Bei der Untersuchung kann er als Widerstand bei passiver Bewegung z. B. des Handgelenkes objektiviert werden (Zahnradphänomen). Es kann sich eine charakteristische Körperhaltung in Form

3. Das Parkinson-Syndrom

einer Neigung des Oberkörpers nach vorne und angewinkelter Arme entwickeln. Die hierdurch erhöhte Sturzgefahr wird zusätzlich durch eine Beeinträchtigung der Stellreflexe verstärkt, die für Ausgleichsbewegungen und das Halten des Gleichgewichts nötig sind (posturale Instabilität).

Typischerweise ist im Anfangsstadium ein Zittern (**Tremor**) in Ruhe in einer Extremität mit einer Frequenz von 4 bis 6Hz zu beobachten, das erst im späteren Verlauf auf die kontralaterale und die anderen Extremitäten sowie auf Kopf und Rumpf übergreift. Das Zittern kann bei Aufregung und seelischer Anspannung zunehmen und im Verlauf zusätzlich einen feinschlägigeren Haltetremor zeigen. Bedingt durch eine Verarmung der Bewegungen (**Akinese**) liegt eine Hemmung der Initiation der Gangbewegung mit kleinschrittigem Gangbild und fehlendem Mitschwingen der Arme vor. Es kann ein sogenannter Freezing-Effekt eintreten, bei dem der Patient für einige Sekunden bis Minuten nicht in der Lage ist, sich zu bewegen, loszulaufen oder eine Handlung auszuführen. Die Mimik wird zunehmend starrer, die Sprache leiser (Hypophonie), und das Schriftbild verändert sich hin zur Mikrografie. Autonome Funktionsstörungen führen z.B. durch eine erhöhte Talgproduktion zum sogenannten Salbengesicht. Die Neigung zur Sialorrhoe kann jedoch mehr auf die Beeinträchtigung des Schluckvorgangs durch Akinese des Pharynx- und Larynx zurückgeführt werden. Es kann zu Blutdruckdysregulation, Obstipation und Harninkontinenz kommen. Im Verlauf können eine demenzielle Entwicklung oder organisch affektive Störungen auftreten.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Zur Erfassung der Ausprägung der Symptome steht die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) zur Verfügung. Sie umfasst folgende Bereiche:

1. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
2. Aktivitäten des täglichen Lebens
3. Motorische Untersuchung
4. Komplikationen der Behandlung

Der motorische Teil umfasst eine ausführliche klinische Untersuchung.¹ Bei maximaler Ausprägung aller Symptome wäre ein Wert von 108 Punkten erreichbar. Die Symptomausprägung als Punktwerte zu erfassen, ermöglicht die Objektivierung der Motorik im Erkrankungsverlauf und unter verschiedenen Bedingungen. So ist beispielsweise ein Vergleich mit und ohne Medikation (Medikamenten On-Off) oder mit und ohne Stimulation (Stimulations On-Off) möglich. Auch bei der Durchführung eines diagnostischen L-Dopa-Tests wird der motorische Teil der UPDRS herangezogen. Hier erfolgt die motorische Testung gänzlich ohne Medikation und eine Stunde nach Verabreichung einer standardisierten L-Dopa-Dosis. Durch Erfassung der Defizite in Punkten vor und nach Medikation kann eine prozentuale Besserung und somit vergleichbar das individuelle Ansprechen auf L-Dopa bestimmt werden.

Die Alltagsbeeinträchtigung kann mit der Schwab- und- England- Skala eingestuft werden. Den Grad der Behinderung erfasst die Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr in Form einer 5-Punkte-Skala.

3.1.2. Apparative Zusatzdiagnostik und Differentialdiagnosen

Bildgebende Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie geben Hinweise auf sekundäre Parkinson-Syndrome, zeigen jedoch keine charakteristischen Veränderungen in Bezug auf den M. Parkinson, soweit es mit der herkömmlichen Bildgebung zu erfassen ist. Mittels Ultraschall kann die Darstellung der Substantia nigra über ein transkranielles Knochenfenster erfolgen. Hierbei gibt eine asymmetrische Hyperechogenität durch am ehesten pathologische Eisenablagerungen Hinweise auf das Vorliegen eines M. Parkinson [10]. Mit funktionellen bildgebenden Methoden, wie der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und der Positronen-Emissions-Tomogra-

¹Der motorische Teil des UPDRS ist im Anhang aufgelistet.

phie (PET), kann die Integrität der dopaminergen Synapse vor allem im Striatum dargestellt werden. Zur Frühdiagnose wird zum einen der Dopamin-Transporter-Scan (DAT-Scan) durchgeführt. Bei dieser Form der SPECT-Untersuchung wird mit sogenannten DAT-Tracern der präsynaptische Dopa-Re-Uptake durch Bindung an Dopaminrezeptoren dargestellt [31]. Diese Untersuchung zeigt asymmetrisch beim idiopathischen Parkinson, symmetrisch bei MSA und PSP eine verminderte Rezeptordichte und korreliert mit der Schwere der Erkrankung [69]. Zur Differentialdiagnose der Parkinson-Syndrome dient auch der Jod-123-IBZM-Spect [19].

3.2. Anatomie der Basalganglien und Pathophysiologie des M. Parkinson

3.2.1. Anatomie und Funktion der Basalganglien, insbesondere des Nucleus subthalamicus

Die Basalganglien sind subkortikal gelegene Kerngebiete. Ihre Lokalisation ist schematisch in Abb. 3.1 ² dargestellt. Sie sind eingebunden in Regelkreise, die unter anderem die Planung und Ausführung der Motorik koordinieren. Wegweisend für die Beschreibung der Funktionen der Basalganglien waren die Arbeiten von Alexander und DeLong in den 1980er-Jahren. Sie beschreiben z.B. einen motorischen Regelkreis, der das Striatum, den Globus pallidus und die Substantia nigra mit Thalamus und Cortex verbindet [4]. Das Striatum wird vom Nucleus caudatus und dem Putamen gebildet und übt als dominierende Funktion Bewegung hemmende Effekte aus. Als Gegenspieler wird das Pallidum mit seiner motorikfördernden Wirkung angesehen, das sich in den Globus

²Über Googlebilder unter Suchbegriff „Basalganglien“ am 05.11.2010 geladen (ohne Urheberrechtsangaben)

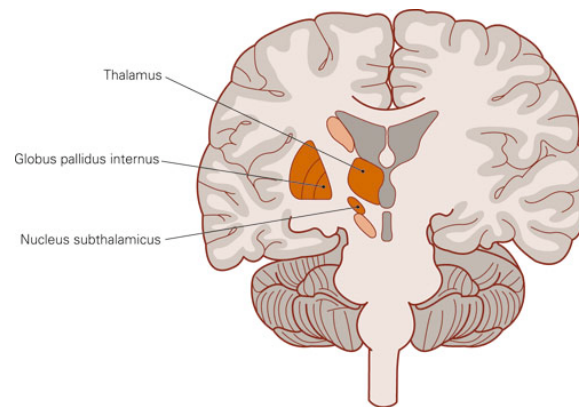


Abbildung 3.1.: Schematische Darstellung der anatomischen Lage der Basalganglien im coronaren Hirnschnitt (Abb. aus dem Internet)

pallidus internus (Gpi, mediales Segment) und den Globus pallidus externus (Gpe, laterales Segment) untergliedert. Im Regelkreis der Basalganglien spielen weiterhin die Kerngebiete der Substantia nigra, unterteilt in Pars compacta und Pars reticularis, sowie der Nucleus subthalamicus (STN) eine wichtige Rolle und können zu dieser Einheit hinzugerechnet werden [111]. Anatomisch liegen sie in der subthalamischen Region, in der sich auch die dem STN angrenzende Zona incerta sowie die Forelschen Felder befinden. Diese gehören wiederum funktionell zum ventralen Thalamus. Insgesamt gliedert sich der Thalamus in diverse Kerngebiete, wobei im Speziellen der Nucleus ventralis intermedius im dorsalen Thalamus eine besondere Bedeutung für die Motorik inne hat.

Der Nucleus subthalamicus

Die Anatomie und Funktion des Nucleus subthalamicus soll hier näher betrachtet werden. Der STN ist ein Kern, der oft als mandelförmig beschrieben wird und befindet sich

1 to 2mm anterior to the red nucleus, 2 to 3mm superior to the substantia nigra, externally limited by the internal capsule, lateral to the red nucleus and posterior to the mamillary bodies ([12] S. 125).

Es besteht die Möglichkeit der direkten Visualisierung des STN mittels Kernspintomographie. In der T2-Wichtung kann er insbesondere in coronarer Ebene als hypointense Struktur von den umgebenden Kernen abgegrenzt werden [33]. Eine Verbesserung der Darstellung des STN kann durch die für graue Substanz spezifische Wichtung, die „Inversion Recovery“ (FGATIR = Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery), erreicht werden [104].

Der STN übt über den Transmitter Glutamat eine exzitatorische Wirkung auf das mediale Segment des Pallidum aus und fördert so die inhibitorische Gpi-Aktivität auf den Thalamus. Ihm kommt somit vornehmlich eine motorikhemmende Funktion zu. Seine Afferenzen erhält er zum einen aus dem Gpe und wird von diesem gabaerg inhibiert. Da zum STN zum anderen auch kortikale Afferenzen bestehen, besitzt er eine somatotopische Gliederung. Es bestehen Verbindungen zum limbischen System und zum prämotorischen Kortex.

3.2.2. Physiologie der Basalganglien und Pathophysiologie beim M.

Parkinson

Da die Basalganglien keine direkte Verbindung zu spinalen Motoneuronen aufweisen, entfalten sie ihre Wirkung über pallidothalamische Efferenzen. Über thalamokortikale prämotorische Neurone und prämotorische Neurone zum

Hirnstamm werden motorische Abläufe reguliert [94]. Der Gpi bewirkt über gabaerge Neurone eine Hemmung des Thalamus mit dem Effekt einer Inhibition der vom Thalamus auf Kortexareale ausgeübten motorischen Exzitation. Das Ausmaß der pallidothalamischen Inhibition wird über die Verschaltung der Basalganglien untereinander reguliert. Abb. 3.2 zeigt die funktionelle Interaktion der Kerngebiete der Basalganglien untereinander [125]. Die Abbildung wählt ein vereinfachtes Prinzip, welches sich auf die Haupteffekte der Kerngebiete bezieht und die pathologische Interaktion im Fall des M. Parkinson anschaulich macht. Ausgehend von der Pars compacta der Substantia nigra wird dopaminerg exzitatorische Wirkung über D1-Rezeptoren auf das Corpus striatum ausgeübt. Das Striatum enthält Interneurone, die Azetylcholin als Transmitter nutzen, und sendet Efferenzen über gabaerge Stimulation direkt und über Zwischenschaltung von Gpe und STN an den Gpi und die Pars reticularis der Substantia nigra.

Beim M. Parkinson resultiert aus einem Mangel an Dopamin im Striatum und somit einer verminderten gabaergen Inhibition eine Hyperreaktivität von Neuronen des STN und des GPI. Dies bewirkt eine reduzierte gabaerge Hemmung des Thalamus, die eine verminderte glutamaterge Exzitation kortikaler Strukturen zur Folge hat [125]. Als Resultat ist klinisch eine Bradykinese zu beobachten. Mit elektrophysiologischen Methoden können zur Untersuchung der Basalganglien in vivo elektrische Potenziale der verschiedenen Kerngebiete abgeleitet werden. Außerdem können die Effekte lokaler elektrischer Stimulation untersucht werden. In Ableitungen von thalamischen Neuronen und Neuronen von STN und Gpi wird im pathologischen Fall, also bei Parkinson-Patienten, das Auftreten von oszillatorischen und so genannten Burst-Mustern beschrieben. Diese erfassen auch die sonst tonisch feuernenden Neurone des Thalamus [58].

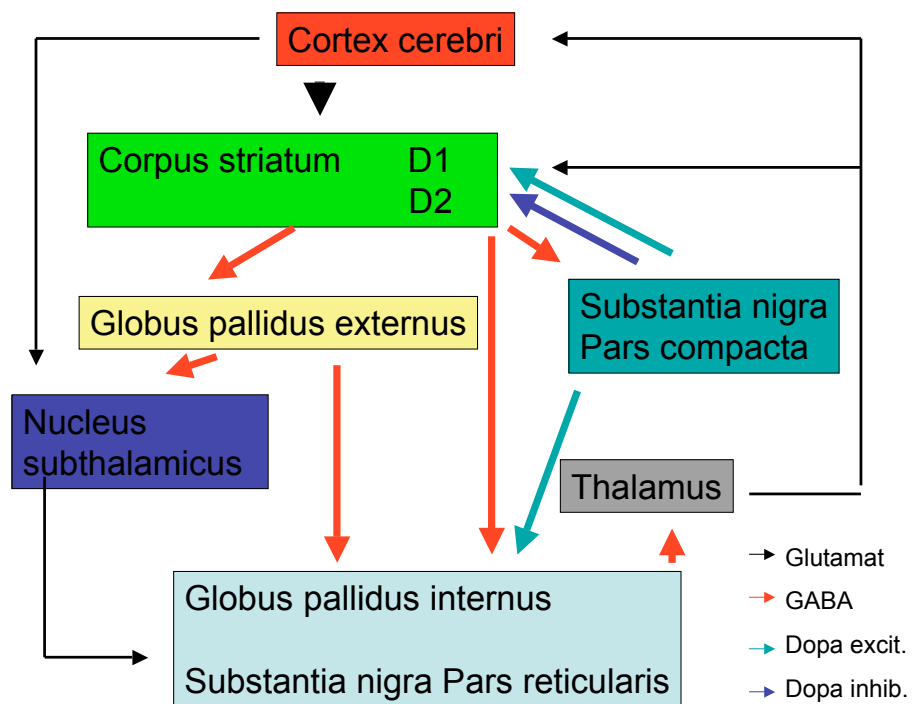


Abbildung 3.2.: Schematische Darstellung der physiologischen Interaktion der Basalganglien nach Zilles, Rehkämper 1998 (S.277 [125])

Schaltenbrand schrieb in einer Zusammenfassung seiner persönlichen Erfahrungen bei der Untersuchung der Basalganglien (1975):

In all these experiments we found the electroanatomical data very important. Experience taught us very soon that size and shape of the thalamus and the other basal ganglia vary very much from individual to individual, and that they vary even more under pathological conditions. Even when the structure seems almost like a normal brain, the individual history of the patient builds its own functional structure, particular in pathological integrations ([86] S. 414).

3.2.3. Pathologie des M. Parkinson

Beim M. Parkinson finden sich histopathologisch Ablagerungen des Proteins Alpha-Synuklein. Diese bilden die sogenannten Lewy-Körperchen und treten ebenso bei der MSA wie auch bei der LBD auf. Für diese Erkrankungen hat sich der Begriff der Synukleinopathien etabliert. Im Gegensatz dazu entstehen bei der CBG und der PSP intrazelluläre Ablagerungen des Proteins Tau. Zu den Tauopathien zählt ebenso die alzheimersche Erkrankung. Alpha-Synuklein-Aggregate sind histologisch auch in anderen Strukturen des Nervensystems zu finden. Auf diesen Funden basiert die Theorie von Braak et al. (2004) die zu einer neuropathologischen Stadieneinteilung des M. Parkinson herangezogen wurde [20]. Diese beinhaltet die Hypothese, dass ein potenziell neurotoxisches Agens (viral, nutritiv) über das enterische Nervensystem aufgenommen werden kann. Dieses bewirke die Aggregation von Alpha-Synuklein, welche über vagale Strukturen den Hirnstamm, die Amygdala und schließlich die Basalganglien erreiche und im Endstadium auch kortikale Strukturen mit einbeziehe. Weitere frühe Symptome wie Geruchsverlust und unspezifische Rückenschmerzen passten zu Lewy-Body-Pathologien in olfaktorischen respektive spinalen

schmerzverarbeitenden Strukturen. Das Auftreten von Lewy-Bodies in der Pars compacta der Substantia nigra korreliert zeitlich mit dem Auftreten der typischen motorischen Symptomatik, in der Pars reticularis seien keine Alpha-Synuklein-Aggregate nachweisbar. Als Folge der Degeneration in der Substantia nigra kommt es zu einem Verlust dopaminerger Neurone mit Projektion in das Striatum. Das resultierende nigrostriatale Dopamindefizit ist Ansatzpunkt der medikamentösen Dopamin-Therapie.

3.3. Therapie des M. Parkinson

Vor der Einführung von Levodopa standen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms nur neurochirurgische Verfahren zur Verfügung. Diese waren mit erheblichen Risiken und Nebenwirkungen verbunden und, wie Meyers 1942 unterstreicht, nur von experimentellem Charakter [24]. Das im Jahr 1960 erstmals eingesetzte Mittel Levodopa (L-Dopa) kann weiterhin als wirkungsvollstes Medikament angesehen werden. Verträglichkeit und Dosierung konnten durch zusätzliche Präparate verbessert werden. Jedoch konnten Folgepräparate wie Dopa-Agonisten und andere Substanzklassen keine äquivalente Effektivität erreichen [81]. Wenn im Verlauf der Erkrankung unter L-Dopa motorische und psychische Komplikationen auftreten, kann eine Operation mit Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation durchgeführt werden, mit der im besten Fall der gleiche motorische Benefit für den Patienten wie durch L-Dopa erreicht wird [75].

3.3.1. L-Dopa und medikamentöse Behandlungsstrategien

Die erste suffiziente medikamentöse Behandlung des M. Parkinson war 1960 durch die synthetische Herstellung des Transmitters Dopamin möglich. Da je-

3. Das Parkinson-Syndrom

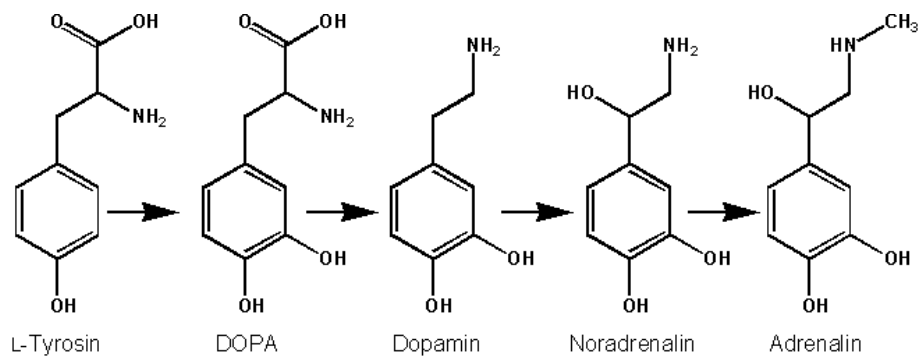


Abbildung 3.3.: Dopaminsynthese

(Abb. aus dem Internet)

doch Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen kann, wird auch heute auf eine Vorstufe der körpereigenen Dopaminsynthese, das Levodopa, zurückgegriffen. Levodopa entsteht bei der endogenen Synthese von Dopamin aus der Aminosäure Tyrosin und kann über einen Aminosäuretransporter ins Gehirn gelangen. Allerdings erreicht auch Levodopa nur zu einem sehr geringen Teil den gewünschten Wirkungsort. Der Großteil wird im Organismus durch das Enzym Dopa-Decarboxylase in Dopamin umgewandelt (Abb. 3.3)³.

Dopamin ist eine Vorstufe in der Synthese von Adrenalin und Noradrenalin, was seine systemischen Nebenwirkungen zum Teil erklärt. Es kann durch adrenerge Stimulation zu unerwünschten Wirkungen wie orthostatischer Hypotonie, peripherer Vasokonstriktion oder Tachykardien kommen. Dopamin selbst bewirkt eine Vasodilatation an Nieren- und Splanchnikusgefäßen und kann als Neurotransmitter der Area postrema, des zentralen Brechzentrums, zu Übelkeit und Erbrechen führen [68]. Um eine ausreichende zentrale Wirkung zu erreichen, mussten früher sehr hohe Dosen Levodopa verabreicht werden (4-8g täglich), was erhebliche Nebenwirkungen mit sich brachte. Erst durch die zu-

³Über Googlebilder unter Suchbegriff „Dopaminstoffwechsel“ am 05.11.2010 geladen (ohne Urheberrechtsangaben)

3. Das Parkinson-Syndrom

sätzliche Gabe eines Hemmstoffes der Dopa-Decarboxylase konnten die systemischen Nebenwirkungen zufriedenstellend gemindert werden. Diese Decarboxylasehemmer, wie Benserazid oder Carbidopa, verhindern den Abbau von Levodopa nur außerhalb des ZNS, da sie selbst die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Sie sind heute in allen L-Dopa-Präparaten enthalten und machen es zu einem gut verträglichen Medikament gegen die parkinsonsche Erkrankung. Tritt die Erkrankung nach dem 70. Lebensjahr auf, oder leidet der Patient an relevanten Komorbiditäten, ist Levodopa mit Carbidopa/Benserazid die Medikation erster Wahl. Eine Zieldosis von ca. 300–1200mg wird, orientiert am Ansprechen und der Symptomatik des Patienten, eingesetzt. Im Verlauf der Therapie kann es allerdings zu schwer beherrschbaren Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien kommen. Aus diesem Grund wird man versuchen, jüngeren Menschen zuerst eine Behandlungsalternative vorzuschlagen, bei der das Risiko für das Auftreten von Dyskinesien geringer ist [47]. Auf Levodopa kann als Reserve in einem späteren Stadium der Erkrankung zurückgegriffen werden. Man beginnt die Therapie bei Patienten unter 70 Jahren mit einem Dopamin-Agonisten [32]. An Präparaten sind hier die alten Ergotamin-Derivate, wie Cabergoline, Pergolid oder Bromocriptin, und die Nonergotamine, wie Apomorphin, Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin und Piripedit, zu nennen. Cabergolin und Pergolid stehen unter Verdacht, Herzklappenfibrosen hervorzurufen [6], und gelten deswegen nicht mehr als adäquate Therapie. Hauptsächlich werden die neuen Nonergotamine in Retardform eingesetzt. Es kann unter Dopa-Agonisten zu Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken kommen [70]. Studien zu Ropinirol ergaben eine leichte Häufung von Halluzinationen im Vergleich zur Behandlung mit L-Dopa. Außerdem traten pathologische Spielsucht und Hypersexualität etwas häufiger auf [81]. Für Rotigotin steht eine transdermale Applikation mittels Pflaster zur Verfügung. Apomorphin kann als subkutane Dauere-

rinfusion mittels Pumpe zum Einsatz kommen.

In Kombination mit L-Dopa werden COMT-Inhibitoren (Entacapon)⁴ eingesetzt. Weiterhin stehen als meist verwendete Therapeutika MAO-B-Hemmstoffe (Selegilin, Rasagilin)⁵ oder NMDA-Antagonisten (Amantadin)⁶ zur Verfügung [71]. Allein reicht ihr therapeutischer Effekt jedoch zumeist nicht aus. Auch anticholinerge Medikamente (Biperiden) werden angewendet, wobei sie zwar einen guten Effekt auf die Tremorkomponente haben, aber psychotrope Nebenwirkungen hervorrufen können.

3.3.2. Das L-Dopa-Langzeitsyndrom

Ein Problem der Therapie mit L-Dopa ist das Auftreten von hypo- und hyperkinetischen motorischen Komplikationen im Therapieverlauf. Es kommt anfangs zum sogenannten „Wearing off“, einem Nachlassen der Dopa-Wirkung einige Zeit nach Einnahme. Dieses End-of-dose-Phänomen kann zum Teil durch verkürzte Einnahmeabstände ausgeglichen werden. Außerdem können, unabhängig von der Medikation und unvorhersehbar, Phasen guter und schlechter Beweglichkeit auftreten, die On-/Off-Phasen, die zum Teil binnen Minuten wechseln können. Innerhalb dieser Wirkungsfluktuationen kann es zu „Freezing“ kommen, einer kompletten Erstarrung ohne Möglichkeit der Bewegungsinitiation [109]. Zu den hyperkinetischen Phänomenen zählen die „Peak-dose“-Dyskinesien, die biphasischen Dyskinesien und die „Early-morning“-Dystonien. Dyskinesien sind Phasen der Überbeweglichkeit mit choreatiformen Bewegungen, die sozial sehr stigmatisierend sein können. Sie werden vom Patienten selbst oft als weniger unangenehm empfunden als die akinetischen Phasen. Sie

⁴COMT= Catechol-o-Methyltransferase, ist ein Enzym zum Abbau von Katecholaminen, wie auch Dopamin.

⁵Hemmstoffe der Monoaminoxidase B

⁶Antagonist an NMDA-Rezeptoren glutamaterger Neurone z.B. des Nucleus subthalamicus

treten entweder bei Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (peak-dose) oder im Anstieg und Abfall der Plasmakonzentration von L-Dopa auf (biphasisch). Weiterhin kann es zu schmerzhaften Dystonien kommen, die vor allem morgens bei niedrigen Dopa-Spiegeln auftreten und häufig den Fuß der symptomdominanten Seite betreffen [123]. Wenn diese Nebenwirkungen erstmals aufgetreten sind, gestaltet sich ihre Behandlung und außerdem die weitere medikamentöse Einstellung zum Teil schwierig. Besonderes Augenmerk ist deshalb darauf zu richten, diese Komplikationen möglichst lange aufzuhalten oder hinauszuzögern [108]. Das Auftreten von Wirkungsfluktuationen ebenso wie von Dyskinesien wird einerseits mit der absoluten L-Dopa-Dosis in Verbindung gebracht, andererseits aber spielt das Erkrankungsstadium eine entscheidende Rolle. Im Anfangsstadium der Erkrankung, in dem bereits ein Großteil der dopaminergen Neurone der Pars compacta der Substantia Nigra zugrunde gegangen sein kann, gleicht die Synapse mit einer Downregulation der Dopamin-Transporter sowie einer höheren Sensibilität postsynaptischer Rezeptoren die verminderten Dopaspiegel aus. Es kommt zu einer Hochregulation von gabaergen Neuronen. Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sind diese Regulationsmechanismen erschöpft und können auch schon bei geringer L-Dopa-Dosis eine gleichmäßige Dopaminfreisetzung nicht mehr gewährleisten. Aus diesem Grund können Dyskinesien und On-/Off-Fluktuationen bei schweren Krankheitsbildern schon nach kurzer Zeit der Dopa-Medikation auftreten. Im Durchschnitt treten diese Nebenwirkungen nach mehr als fünf Jahren der L-Dopa-Einnahme bei ca. 50% der Patienten auf, bei einer Early-onset-disease⁷ sogar bei bis zu 100 % [73]. Laut einer Meta-Analyse von 2001 lag die Auftretenshäufigkeit von Motorfluktuationen bei 40% und es bestand ein Dyskinesierisiko von 40% nach vier bis sechs Jahren Dopa-Therapie, ungeachtet des Zeit-

⁷Early-onset-disease bezeichnet einen frühen Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr.

punktes des Therapiebeginns [2]. Es besteht ein erhöhtes Dyskinesierisiko, je jünger der Patient bei Dopa-Behandlungsbeginn ist [62]. Als Ursache für diese Nebenwirkungen wird angenommen, dass durch die Einnahme hoher Dosen des herkömmlichen kurzwirksamen L-Dopa (HWZ 60–90 Min.) schwankende Dopaminspiegel im Basalgangliensystem auftreten. Diese Schwankungen stehen im Gegensatz zu der im nicht pathologischen Fall vorliegenden kontinuierlichen Stimulation striataler Neurone, die durch prä- und postsynaptische Autoregulationsmechanismen dopaminergener Neurone gewährleistet wird. Im Rahmen der Theorie zur chronischen dopaminergen Stimulation (CDS) werden diese pulsatilen Schwankungen der Dopaminkonzentration für das Auftreten von Dyskinesien und On-/Off-Wirkungsfluktuationen verantwortlich gemacht [73]. Andere Theorien beschreiben den „End-of-dose“-Wirkverlust als Toleranzentwicklung auf hohe Dopa-Dosen und hyperkinetische Nebenwirkungen als Sensibilisierung postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren [72].

Kontinuierliche Freisetzung von L-Dopa und Dopa-Agonisten

Aufgrund der CDS-Theorie wurden verschiedene Therapiestrategien zur Vermeidung von Spätkomplikationen der L-Dopa-Therapie entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass eine stabile Plasmakonzentration von L-Dopa das Auftreten von motorischen Nebenwirkungen und Wirkfluktuationen hinauszögert [73]. Zum einen wird daher die Therapie zumeist mit einem lang wirksamen Dopa-Agonisten begonnen. Bei der Anwendung von L-Dopa kann auf mehrere kleinere Einzeldosen mit Einnahmeabständen von zwei bis drei Stunden geachtet werden. Es steht weiterhin ein Kombinationspräparat von L-Dopa mit einem COMT-Inhibitor zur Verfügung. Durch einen langsameren Abbau wird ein stabilerer und länger anhaltender Dopa-Plasmaspiegel erreicht.

Zum anderen werden andere Applikationsformen entwickelt. Eine intravenöse

Dauer-Infusion von Dopamin hat sich in der Praxis nicht als längerfristige Therapie etabliert. Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Applikation mittels Pumpe hingegen ist eine Therapieoption bei Wirkverlust, Fluktuationen und Dyskinesien unter L-Dopa. Es muss eine geschulte Pflege oder Ausbildung von Angehörigen im Umgang mit dem Pumpensystem möglich sein. Eine Begrenzung dieser Therapie liegt oftmals durch Bildung von Knoten im subkutanen Fettgewebe an den Injektionsstellen vor. Recht aufwendig gestaltet sich im klinischen Alltag die operative Einbringung einer permanenten Gastro-Jejunalen-Sonde, mit deren Hilfe eine gleichmäßige Zufuhr eines Dopa-Gel-Präparates direkt in den Dünndarm erreicht werden kann. Diese Duodopa-Pumpe[®] soll zusätzlich einer ungleichmäßigen Aufnahme von Dopamin durch verminderte Magen-Darm-Motilität bei fortgeschrittenem M. Parkinson entgegenwirken [123]. Als weitere Entwicklung ist die transdermale Applikation des Dopa-Agonisten Rotigotin mittels Pflaster (Neupro[®]) verfügbar [103].

3.4. Tiefe Hirnstimulation

Die Ursache für das L-Dopa-Langzeitsyndrom ist noch nicht abschließend geklärt, eine kausale Therapie ist derzeit nicht möglich. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Implantation von Elektroden zur Langzeitstimulation bestimmter Strukturen der Basalganglien eine signifikante Symptomreduktion bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom erreicht wird [56]. Hierdurch kann die L-Dopa-Medikation erheblich reduziert oder bisweilen ausgesetzt werden, was zu einer Besserung aller Nebenwirkungen führt. Es zeigen sich im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie bessere Ergebnisse die Lebensqualität operierter Patienten betreffend [117]. Auch hat sich ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis der THS-Therapie bei Parkinson-Patienten gezeigt,

welches sich insbesondere im langfristigen Krankheits-Verlauf auswirkt [102]. Als effektiv in der Symptomunterdrückung von Rigor, Akinese und Tremor hat sich die Stimulation des Globus pallidus internus und des Nucleus subthalamicus erwiesen. Zurzeit wird zumeist standardmässig der STN als Zielstruktur gewählt. Beide Strukturen zeigen im pathologischen Fall eine neuronale Hyperaktivität. Die Effektivität einer hochfrequenten Dauerstimulation der Neurone mit einer Frequenz von 130Hz und einer Stromstärke von 2–4mV wird durch verschiedene unten genannte Mechanismen erklärt und ist noch nicht vollständig verstanden. Es kann eine stimulationsbedingte Neuromodulation sowohl der stimulierten Region als auch ihrer Faserverbindungen angenommen werden [61]. Diskutiert wird zum einen eine Inhibition der stimulierten Zentren. Dies würde einer funktionellen Läsion entsprechen. Zum anderen wurden Effekte der Hochfrequenzstimulation auf die Feuerraten stimulierter Neurone gezeigt, die zu einem gesteigerten Output von STN bzw. Gpi führen. Exzitation oder Inhibition als Mechanismen der Hochfrequenzstimulation sind Thema aktueller Studien auch mittels funktioneller Bildgebung [58]. Anders als bei den läsionellen Verfahren, bei denen die entsprechenden Zentren durch Gewebszerstörung ausgeschaltet wurden, ist bei elektrischer Stimulation auch postoperativ eine Kontrolle auftretender Nebenwirkungen möglich. Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist inzwischen ein etabliertes und routinemäßig durchgeführtes Verfahren.

3.4.1. Prädiktoren des Operationserfolgs, Indikation und Kontraindikation

Die Möglichkeit einer THS bietet sich für Parkinson-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom, die unter einem L-Dopa-Langzeitsyndrom mit Dyskinesien und schwerer motorischer Einschränkung (UPDRS- Motorscore \geq 30 Punkte), einem medikamentenrefrakären Tremor oder einer medikamentös

induzierten Halluzinose leiden. Die Erfolgsaussichten einer THS sind abhängig von der Symptomausprägung und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf L-Dopa. Insbesondere ist hier von Bedeutung, wie stark sich der Rigor mit Dopa-Medikation kontrollieren lässt und ob ein Freezing mit Dopa durchbrochen werden kann. Etwas weniger stark korreliert der Operationserfolg mit der Erkrankungsdauer [23]. Andere Untersuchungen fanden die durch Dopa-Medikation erreichte Besserung des UPDRS Motor Scores sowohl unter der täglichen Medikation als auch im Dopa-Test mit der postoperativen Symptomkontrolle korrelierend, während Alter und Erkrankungsdauer nicht mit der postoperativen Symptomkontrolle zusammenhängen [75]. Die folgende Aufstellung bietet eine Übersicht über die Indikation und über allgemeine Kontraindikationen zur THS beim M. Parkinson.

Indikationen

- Idiopathisches Parkinsonsyndrom mit medikamentös nicht zu beherrschenden Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien
- Idiopathisches Parkinsonsyndrom mit medikamentös induzierter Halluzinose
- Ausgeprägter Ruhetremor mit alltagsrelevanter motorischer Einschränkung

Kontraindikationen

- Schwerwiegende Komorbiditäten
- Erhöhte Blutungsneigung
- Dauerhafte Notwendigkeit einer Immunsuppression
- Alter über 75 Jahre

- Ausgeprägte Hirnatrophie
- Kognitive Defizite im Sinne einer Demenz
- Psychiatrische Symptomatik

3.4.2. Komplikationen und Nebenwirkungen

Schwere intraoperative Komplikationen wie Blutungen werden heute sehr selten beobachtet [85]. Angaben zur Inzidenz variieren zwischen 0,5% und 4%, je nach Patientenalter. Größter Risikofaktor für diese Komplikation ist ein Hypertonus [16]. Bei sorgfältiger Patientenselektion und Durchführung der Operation durch erfahrene Teams werden mögliche Komplikationen minimiert [43].

Postoperative Nebenwirkungen der Stimulation, wie z. B. Störungen der Sprache und der Augenbewegungen, können durch eine exakte Elektrodenposition sowie eine gewissenhafte intraoperative Teststimulation vermieden werden. Eine Verschlechterung der Wortflüssigkeit wird unter anderem als direkter Stimulationseffekt gedeutet. Ein Zusammenhang der Beeinträchtigung frontal exekutiver Fähigkeiten mit der Zugangstrajektorie wird diskutiert. Insgesamt erscheinen diese Nebenwirkungen tolerabel und insbesondere nicht die Lebensqualität einschränkend [119]. In der Langzeitbeobachtung kann es im Verlauf zu einer Exazerbation einer präexistenten demenziellen Entwicklung kommen [121]. Zum Teil wird eine Zunahme von Depressivität postoperativ berichtet. Diese ist aber ebenso wie vorgekommene Suizide nach THS-Operation nicht klar als Operations- oder Stimulationsfolge abgrenzbar. Hier muss die Gesamtkonstellation bezüglich der Krankheitsbewältigung und der Erwartungen an den operativen Eingriff berücksichtigt werden. Zuletzt gilt es auch die soziale Situation des Patienten bereits vor der Operation zu beachten, da es postoperativ zu veränderten Anforderungen an das Umfeld des Patienten kommt. Eine

Verringerung von Abhängigkeit und Pflegebedürftigkeit führt nicht selten zu Konflikten in der Partnerschaft [90]. Schließlich können vor allem Hardware-Komplikationen bereits implantierte Systeme postoperativ gefährden. Hier stellen zum einen Infektionen ein Problem dar. Zum anderen können z. B. Erosionen der Haut über den subkutan verlegten Kabeln zu Systemverlust führen [97].

3.4.3. Operationszeitpunkt

Der Benefit einer Operation in frühen Erkrankungsstadien wird diskutiert. Eine frühe Operationsindikation bedeutet jüngere, belastbarere Patienten mit weniger Komorbiditäten, die eine Operation besser tolerieren könnten. Ein früher Operationszeitpunkt kann eine relevante Behinderung oder eine psychosoziale Abhängigkeitssituation von Pflege gegebenenfalls hinauszögern [91]. Ein positiver Effekt auf das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne einer Neuroprotektion ist Gegenstand aktueller Studien [21]. Abzuwarten sind in diesem Zusammenhang außerdem die Ergebnisse der Early-Stim-Studie, die den Benefit einer im Krankheitsverlauf frühzeitigen Operation prüfen soll [88]. Nur Patienten unter 60 Jahren, die maximal seit drei Jahren unter Dyskinesien leiden, wurden eingeschlossen.

Eine Limitierung der Operationsmöglichkeit mit fortschreitendem Alter ist natürlicherweise durch eine Zunahme von Komorbiditäten und Kontraindikationen gegeben. Relevant erscheinen hier vor allem vaskuläre Prozesse, die zu intra- oder postoperativen Komplikationen führen können und die Regeneration nach der Operation erschweren. Eine absolute Altersgrenze gilt allerdings als umstritten. Ein Vergleich von Patienten über und unter 65 Jahren ergab keine signifikanten Unterschiede im motorischen Outcome. Etwas schlechter wurde postoperativ die Lebensqualität im älteren Kollektiv eingestuft [30]. Es ist

zu erwähnen, dass insbesondere axiale Symptome, posturale Instabilität und Gangstörungen, die im späteren Krankheitsverlauf (meist in höherem Alter) dominieren, weniger durch THS beeinflussbar sind. Hier kann es, wie an einem Patientenkollektiv von über 70-Jährigen gezeigt, durch postoperative Medikamentenreduktion sogar zu einer Verschlechterung kommen [84].

3.4.4. Andere Indikationen zur tiefen Hirnstimulation

Auch im Zusammenhang mit anderen zentralvenös bedingten Erkrankungen bestehen Therapiemöglichkeiten mittels THS. Das größte Feld sind hypo- und hyperkinetische Bewegungsstörungen. Sehr gute Ergebnisse konnten durch Stimulation im Gpi auf verschiedene Arten von Dystonien erzielt werden. Hierzu zählen die zervikalen Dystonien, sowie primär generalisierte Dystonieformen, aber auch Spätdyskinesien (traditive Dyskinesien) [115, 60, 99]. Auch bei Chorea-Huntington-Patienten wurde eine Behandlung mittels Stimulation durchgeführt, die aber zunächst keine zufriedenstellenden Resultate gezeigt hat [55]. Der essenzielle Tremor aber auch der Tremor bei Multipler Sklerose sprechen gut auf eine Thalamus-Stimulation im Nucleus ventralis intermedius an [67, 38].

Als Übergang zwischen Bewegungsstörungen und psychiatrischen Erkrankungen sind Tics und das Tourette-Syndrom anzusehen. Hier wurden sowohl Stimulationen im Thalamus als auch im Globus pallidus durchgeführt [45, 115]. Erste Untersuchungen zeigten eine gute Effektivität, die Therapie hat aber momentan noch experimentellen Charakter. Dies gilt ebenso für Zwangserkrankungen, die im Zusammenhang mit dem Tourette-Syndrom (Zielregion im Vim und Gpi) aber auch als eigenständiges Krankheitsbild (Zielregion anteriore Capsula interna) mit THS behandelt werden könnten [48]. Ein großes Feld tut sich auch bei rein psychiatrischen Indikationen auf. Es wurden Erfolge der THS bei medikamentenrefraktären Depressionen berichtet [41, 17]. Zielpunkte sind hier

3. *Das Parkinson-Syndrom*

der Nucleus accumbens und das Cingulum [61]. Zusätzlich sind chronische Schmerzsyndrome unterschiedlicher Ätiologie einer THS im Thalamus zugänglich [65]. Auch bei Koma-Patienten mit schwerwiegender Bewusstseinsstörung werden Thalamusstimulationen erprobt [93].

4. Historische Entwicklung der Basalganglien Chirurgie

4.1. Chirurgische Therapie des M. Parkinson

James Parkinson beschrieb das Sistieren des Tremors bei einem Parkinson-Patienten nach Schlaganfall mit Hemiplegie [76]. Mit Rekonvaleszenz der Extremität kehrte der Tremor jedoch zurück. Bis ca. 1950 war die vorherrschende wissenschaftliche Meinung, dass Bewegungsstörungen auf Dysfunktionen des pyramidalen Systems zurückzuführen seien. Hierauf fußte die chirurgische Therapiestrategie, gezielt Läsionen im pyramidalen System, sogenannte Pyramidotomien zu setzen. Dementsprechend wurde die Durchtrennung spinaler Nervenwurzeln durch Putnam 1940 oder Extirpationen am motorischen oder prämotorischen Kortex durch Bucy 1939 praktiziert [24, 98]. Da sich die dadurch herbeigeführten Paresen nicht als reversibel erwiesen, mussten Lähmungen zur Befreiung vom Tremor in Kauf genommen werden. Auch die Symptomreduktion, die durch Operation an tiefer gelegenen Hirnstrukturen erreicht werden konnte, wurde z.B. von Browder 1947 auf Läsionen im Bereich der Capsula interna, die dem Pyramidenbahn-System angehört, zurückgeführt und nicht mit den Strukturen der Basalganglien in Verbindung gebracht [24].

Dementsprechend wurden im Tier-Modell für die parkinsonsche Erkrankung zunächst Katzen herangezogen, die nach Cortex-Resektion einen Rigor entwickelten. Schaltenbrand gab 1928 zu bedenken, dass Haltungs- und Korrektions-

reflexe, die bei den Versuchstieren ausgeschaltet waren, beim M. Parkinson erhalten blieben und stellte dieses Modell infrage. Er fasste das Symptombild des Parkinson erstmals als Erkrankung des extrapyramidalmotorischen Systems zusammen und benannte den Symptomkomplex als „Veränderung und Dysfunktion der motorischen Koordination und des motorischen Haushaltes“ [86]. Ein weiteres Indiz für eine extrapyramidalmotorische Genese beschrieb Cooper 1952. Sein wissenschaftliches Gesamtwerk gilt allerdings laut Rosenow et al. (2002) als umstritten [83]. Er beobachtete eine Besserung der Parkinsonsymptome durch Ligation der Arteria choroidea anterior¹ bei intraoperativ aufgetretener Blutung. Es versuchte dieses Verfahren zu etablieren, musste aber aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede im Versorgungsgebiet dieser Arterie und daraus resultierender inkonsistenter Ergebnisse diese Methode verwerfen. Jedoch rückte hiermit zunehmend das Gebiet der Basalganglien in den Fokus des chirurgischen Interesses. Dieses galt zuvor aufgrund der Unkenntnis hinsichtlich der genauen Funktionen als Tabuzone. Defekte im Bereich des STN wurden für die schwerwiegende Symptomatik des Hemiballismus verantwortlich gemacht. Versuche einer Extirpation des Caput nuclei caudati erbrachten keine zufriedenstellenden Effekte. Die besten Ergebnisse auf Tremor und Rigor wurden durch die Durchtrennung der Faserverbindungen von Globus pallidum und Thalamus, der Ansa lenticularis, erreicht [37]. Zusammenfassend beschreibt Meyers 1942 die Vorgehensweise dieser Zeit als „empirisch experimentelle Chirurgie [...] bei der die Versuchspersonen [...] notwendiger Weise Patienten sind, die unter dem M. Parkinson leiden“ [24].

Die Mortalitätsraten bei Operationen an tiefe gelegenen Hirnstrukturen erreichten zwischen 10% und 15%. Außerdem gab es ein hohes Risiko für das Auftre-

¹Die A. choroidea anterior versorgt Teile der Basalganglien, die dem extrapyramidalmotorischen System zugehören.

ten von epileptischen Anfällen oder Blutungen. Zum Teil waren dafür die Zugangswege mitverantwortlich. Meyers verwendete transventriculäre Zugänge von anterior. Durch Fenelon (1950) wurde ein transfrontaler, transtemporaler sowie ein subfrontaler Zugang eingeführt. Letzterer wurde auch von Guiot und Brion 1953 angewendet [37]. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurden intraoperativ Elektroden zur Teststimulation in das Zielgebiet eingebracht. Eine entscheidende Verbesserung der Mortalitätsraten wurde aber erst durch die Beschreibung und Anwendung der stereotaktischen Operationstechnik von Spiegel und Wy-
cis (1947) erreicht.

Als sich nach der Einführung von L-Dopa ab 1960 eine medikamentöse Therapieoption für den M. Parkinson ergab, traten die neurochirurgischen Methoden für eine Zeit lang in den Hintergrund. Erst in den 1980er-Jahren wurden erneut läsionelle Verfahren zur Behandlung der Dopa-Spätkomplikationen und des medikamentenrefraktären Tremors wieder aufgenommen. Inzwischen bestand allerdings ein veränderter Anspruch an die Sicherheit und Effektivität dieser Therapieform [116]. Neue Erkenntnisse über funktionelle Zusammenhänge und Funktionen der Basalganglien gaben Hinweise auf andere mögliche Zielstrukturen, wie z.B. verschiedene Thalamuskern, den Globus pallidus und die subthalamische Region.

Seit 1979 stand durch die „MPTP-Affen“ ein neues Tiermodell der parkinsonschen Erkrankung zur Verfügung: Die neurotoxische Substanz 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) bewirkt eine selektive Schädigung der dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta, entsprechend der Pathologie beim M. Parkinson, und wurde inzidenziell entdeckt. An hiermit behandelten Affen, die ein Parkinsonoid entwickeln, wurden nicht nur entscheidende Erkenntnisse über die Funktion und Interaktion der Basalganglien und die Pathophysiologie des M. Parkinson gewonnen. Es wurde auch die Effek-

tivität von Läsionen und später von elektrischer Stimulation im STN auf die Parkinsonsymptomatik beschrieben [14, 29]. Statt läsioneller Verfahren wurde hierdurch schließlich auch beim Menschen die elektrische Stimulation, insbesondere des STN, etabliert.

4.1.1. Stimulation statt Läsion

Die Operationsmethoden der Basalganglien Chirurgie erfuhren ab 1950, beginnend mit der Anwendung der stereotaktischen Technik, eine kontinuierliche Weiterentwicklung. Zur Optimierung des Operationserfolges und zur besseren Einschätzung der Effekte der endültigen, irreversiblen Läsionen wurde versucht, zuerst eine Testläsion zu setzen. Clower beschreibt in einem Übersichtsartikel hierzu verschiedene Techniken [24]: Von Narabayashi und Okuma wurde 1953 die Verwendung des Lokalanästhetikums Procain und eine anschließende Läsion mittels Injektion von Alkohol vorgestellt. Cooper setzte mithilfe eines kleinen Ballons („Ballon cannula technique“) eine mechanische Läsion, die dann mittels einer Lösung aus Öl und Iod aufgefüllt wurde, um die Läsion im Röntgenbild sichtbar zu machen. Weiterhin kam die kryogenische Technik mit der Applikation von flüssigem Stickstoff zum Einsatz.

Als „Standardwerkzeug der Stereotaxie“ konnte allerdings erst „die intraoperative, zeitlich begrenzte Teststimulation“ [59] angesehen werden. Mittels kurzfristiger Stimulation wurde eine elektrische Erregung der Zielregion durchgeführt. Nachdem der Effekt so beurteilt wurde, konnte eine Läsion mittels Elektrokoagulation des Gewebes gesetzt werden, wie z.B. von Spiegel und Wycis (1958) beschrieben [24]. Die technischen Voraussetzungen dafür lagen bereits vor, da mit elektrophysiologischen Methoden die elektrischen Potentiale und die neuronale Aktivität verschiedener Hirnregionen zu wissenschaftlichen Zwecken abgeleitet worden waren.

Den Anstoß zu einer permanenten Stimulation als Alternative zu den läsionellen Verfahren lieferten die Entwicklungen im Bereich der Schmerztherapie. Auch dort waren zuerst Durchtrennungen der schmerzleitenden Bahnen vorgenommen worden (Neuro-, Rhizo-, Myelo-, Chordo-, Thalamotomien). Auf die Entwicklung von Rückenmarkstimulatoren folgte die Idee einer permanenten zentralnervösen Stimulation zur Schmerztherapie im Bereich des Thalamus. Für den Erfolg einer permanenten Neurostimulation war die Weiterentwicklung der Stimulator- und Materialtechnologie maßgeblich. Die Indikation für eine Neurostimulation wurde in der Folge auch auf Bewegungsstörungen erweitert. 1986 wurde durch Benabid und Kollegen [13] erstmals bei einem Parkinson-Patienten der Versuch unternommen, eine unilaterale Thalamotomie mit der chronischen Stimulation der Gegenseite zu kombinieren. Die chronische Stimulation erbrachte nicht nur gute Resultate, sondern verminderte durch ihre Reversibilität auch die Beeinträchtigung durch langfristige Nebenwirkungen der Operation.

4.1.2. Die unterschiedlichen Zielpunkte

Ausgehend von den guten Effekten der Ansotomy² auf die Parkinson-Symptome, erfolgten eigenständige Thalamo- und Pallidotomien. Vorreiter auf diesem Gebiet waren Leksell ab 1956 und Svinnilson um 1960 [64]. Operationen des ventrolateralen Thalamus und des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus zeigten gute Ergebnisse hinsichtlich der Tremorreduktion, aber bisweilen eine Verschlechterung der Bradykinese. Dagegen führten Läsionen des ventroposterolateralen Pallidum zu einer Linderung aller Kardinalsymptome [105]. Ähnliche Ergebnisse erbrachten elektrische Stimulationsstudien. Reizungen des

²Ansotomie beschreibt eine Läsion der Ansa lenticularis, die den Thalamus und den Globus pallidus verbindet.

Pallidum internum waren effektiv zur Beseitigung des Rigors sowie, in geringerem Maß, des Tremors. Im Bereich des Thalamus ergaben sich Hinweise darauf, dass die Stimulation der hinteren oralen Ventralkerne einen sehr guten Effekt auf den Tremor besaß, wie Hassler und Riechert 1961 beschrieben [46]. Nebenwirkungen waren z.B. Mydriasis, Bulbusbewegungsstörungen und psychische Reaktionen. Auch das subthalamische Gebiet rückte in den Fokus, wobei dort der beste Effekt auf die Parkinson-Symptomatik im posterioren Subthalamus vermutet wurde. Hierzu gehört das Feld H nach Forel, die Zona incerta und das prärubrale Gebiet medial des STN. Die intraoperative Lokalisation dieser Zielstrukturen war nicht einfach zu gewährleisten. Als Koordinaten für die subthalamische Region wurden von Andy et al. (1963) die Lateralität zur Mittellinie mit 8–10,5 mm angegeben [5]. Die Schwierigkeit der exakten Lokalisation kann für die zunächst inkonsistenten Ergebnisse verantwortlich gemacht werden.

Ab 1961 war die Zahl der operativen Eingriffe zur Therapie des M. Parkinson stark rückläufig, da eine medikamentöse Therapie mit L-Dopa zur Verfügung stand. Es dauerte bis 1986, bis neue Indikationen zu stereotaktischen Eingriffen beim M. Parkinson aufkamen. Insbesondere der medikamentenrefraktäre Tremor gab dazu Anlass, die Technik der Thalamotomien wieder häufiger anzuwenden [116]. Zur Therapie von L-Dopa-Spätkomplikationen wurde z.B. von Laitinen (1992) auf die von Leksell eingeführten ventroposterolateralen Pallidotomie zurückgegriffen [64]. Zur Kombination von läsionellen Verfahren und elektrischer Dauerstimulation kam es in Form einer Thalamotomie mit kontralateraler Thalamusstimulation erstmals in Grenoble [13]. Dort wurde auch nach vielversprechenden Versuchen am Affen-Modell durch Benabid und Kollegen die erste Implantation von tiefen Hirnstimulations-Elektroden in den STN bei Parkinson-Patienten durchgeführt [66]. Während das Erreichen der Zielregion im Thalamus (Nucleus ventralis intermedius, VIM) technisch vergleichswei-

se einfach war, gestaltete sich die exakte stereotaktische Lokalisation des STN aufgrund seiner anatomischen Variabilität schwieriger. Nur bei genauer Platzierung der Elektroden kann ein guter Effekt auf die Zielsymptomatik erwartet werden, weshalb Benabid et al. die Bedeutung der Zielpunktfindung durch räumlich orientierende Verfahren unterstrichen: Zum einen sei die Ableitung von elektrischen Potentialen der Kerngebiete hilfreich, wobei dazu fünf parallele Mikroelektrodenableitungen vorgeschlagen wurden. Zum andern sei eine Verbesserung der Bildgebung notwendig[66].

Aufgrund der Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten hat sich die Stimulation des STN in den meisten Zentren weltweit zur Behandlung der Kardinalsymptome des M. Parkinson sowie des Dopa-Langzeitsyndroms bis jetzt etabliert. Die Effekte von Läsion und Stimulation in den angrenzenden Gebieten und Faserverbindungen, insbesondere von Efferenzen des Globus pallidus in der Region der Zona incerta und Feld H2 nach Forel, werden ebenfalls diskutiert [77]. Weiterhin vergleicht eine neue Studie die Wirkung der Stimulation des STN mit der des Gpi. Es zeigten sich gleiche Effekte auf die Motorik, aber weniger Nebenwirkungen im Sinne einer Verschlechterung von Sprache und Stimmung bei der Stimulation des Gpi [35].

Es wird weiter intensiv nach möglichen Zielpunkten, z. B. zur Behandlung der im Verlauf der parkinsonschen Erkrankung auftretenden Gang- und Haltungstörungen, gesucht. Ein Effekt der Stimulation der pedunculopontinen Kerngebiete konnte allerdings nicht bestätigt werden [34].

4.2. Entwicklung der Stereotaxie

Offene Operationsverfahren für intrakranielle Eingriffe beim Menschen, vor allem in tieferen Hirnarealen, waren mit einer hohen Komplikationsrate und mit

einer intolerabel hohen Mortalität (ca. 15%) verbunden. Spiegel und Wycis berichteten nach ihrer Analyse der „freihand“ Methode außerdem von einer Abweichung von intendierten Zielpunkten bis zu 1 cm. Daher entwickelten sie einen „stereotaktischen Apparat für Operationen am menschlichen Gehirn“ und veröffentlichten diese Methode am 10. Oktober 1947 in „Science“ [101]. Das Prinzip der stereotaktischen Technik basiert auf der Zuordnung verschiedener Hirnstrukturen in ein intrakranielles und ein extrakranielles kartesisches Koordinatensystem. Die Achsen eines funktionellen Koordinatensystems werden anhand intrakranieller Strukturen festgelegt. Die Zuordnung bestimmter Regionen erfolgt durch Kartierung der Hirnstrukturen in stereotaktischen Atlanten. Ein weiteres Koordinatensystem, das stereotaktische System, wird extrakraniell an einem am Schädel fixierten Rahmen definiert.

4.2.1. Stereotaktische Rahmen

Die stereotaktische Methode basiert ursprünglich auf einem zuvor durch Horsley und Clark um 1905 entwickelten Apparat zur intrakraniellen Lokalisation von Zielpunkten am Affen [3]. Die Fixierung des stereotaktischen Rahmens erfolgte am Kopf des Affen am Canalis acusticus externus, am harten Gaumen und einer infraorbitalen Rinne. Spiegel und Wycis [101] lösten das Problem der Befestigung anfangs durch an den Kopf angepasste Gipsschalen, an denen das Metallgestell angebracht wurde. Heutige Rahmen haben ihre Fixierung mit Schrauben in der Schädelkalotte supraorbital und occipital. Am Basisring wird ein Zielbügel angebracht. Seit 1947 erfolgte eine stetige Weiterentwicklung der Rahmen zur Durchführung von stereotaktischen Operationen. Auch heute finden je nach Zentrum unterschiedliche Rahmensysteme Anwendung. Die folgende Liste der verfügbaren Rahmensysteme ist dem Kapitel zur Operativen

Technik der tiefen Hirnstimulation aus Krauss/Volkmann, Tiefe Hirnstimulation, S.108ff [59] entnommen:

- Riechert-Mundinger (RM)- Rahmen[®], Stryker Leibinger, Freiburg, Deutschland ³
- Leksell-Rahmen[®], Elektra Instruments, Atlanta, GA, USA
- Cosmo-Roberts-Wells (CRW-Rahmen)[®], Radionics, Burlington, MA, USA

4.2.2. Stereotaktische Atlanten

Das Prinzip von stereotaktischen Atlanten ist die Kartierung von bildgebend nicht darstellbaren Hirnregionen in Bezug auf ein, an sichtbaren intrakraniellen Strukturen, orientiertes Koordinatensystem. Die ursprüngliche Kartierung war an menschlichen Gehirnpräparaten erfolgt. Zum einen muss hierbei aber ein Schrumpfungseffekt durch Fixierung der Hirnschnitte beachtet werden um die Landmarken auf in vivo Gehirne übertragen zu können. Zum anderen bestehen individuelle anatomische Verhältnisse hinsichtlich Größe und Lokalisation bestimmter Hirnstrukturen. Die ermittelten Koordinaten können somit immer nur Mittelwerten aus einer bestimmten Anzahl präparierter Gehirne entsprechen.

Der erste stereotaktische Atlas wurde von Spiegel und Wycis 1952 entwickelt. Ihr Koordinatensystem bezog sich auf eine Nulllinie durch das Foramen monroi und die Glandula pinealis. Etabliert hat sich in der Folge aber als Referenzlinie eine Verbindung der anterioren zur posterioren Kommissur, die AC-PC-Linie. Diese entspricht der y-Achse des funktionellen Koordinatensystems. Ausgehend vom Mittelpunkt dieser Linie, dem mittkommissuralen Punkt (MCP),

³Siehe Abb. 6.1

wird nach lateral die x-Achse definiert (siehe Abb. 10.2). Mit der Erstellung solcher Atlanten haben sich folgende Autoren beschäftigt:

- Spiegel und Wycis 1952 [100]
- Talairach 1957 [106]
- Schaltenbrand und Bailey 1959 [8]
- Schaltenbrand und Wahren 1977 [87]

Im Atlas nach Schaltenbrand und Wahren wurden als Standardkoordinaten für den STN in Bezug auf die AC-PC-Linie folgende Werte angegeben:

x-Koordinate: 12 rechts (bzw. -12 links)

y-Koordinate: -2

z-Koordinate: -4

4.2.3. Ventrikulographie und direkte Zielpunktvisualisierung

Um die mit Hilfe des intrakraniellen Koordinatensystems definierten Zielpunkte von extrakraniell ansteuern zu können, ist ein weiteres Koordinatensystem erforderlich. Dies wird mittels Bildgebung erstellt, die den stereotaktischen Rahmen am Patienten mit erfasst. Hierdurch werden die Trepanationskoordinaten und der stereotaktische Zielpunkt definiert. Nach Anbringen des stereotaktischen Rahmens wurde früher eine Röntgenaufnahme des Kopfes zur Darstellung der Ventrikel durchgeführt. Bei Spiegel und Wycis erfolgte die Kontrastierung der Ventrikel durch Einbringen von Luft (Pneumencephalographie). Diese Methode wurde in der Folge durch Injektion von Röntgenkontrastmittel ersetzt (Kontrastventrikulographie). Somit konnten die anteriore und die posteriore Kommissur als Bezugspunkte des funktionellen Koordinatensystems visualisiert

werden. Zur Festlegung der Zielpunktkoordinaten fand das Schema nach Guillot Anwendung, das sich bei der Ventrikulographie zur Lokalisation subthalamischer Strukturen an der Höhe des Thalamus orientiert [12]. Mit der Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren, insbesondere der Kernspintomographie, wurde eine direkte Darstellung der individuellen Anatomie und damit eine individuelle Zielpunktplanung möglich. Es haben sich in den letzten Jahren bezüglich der Visualisierung der Strukturen des Mittelhirns wie der Basalganglien, insbesondere bezüglich des STN, erhebliche Verbesserungen ergeben [107, 114, 104]. Zwischenzeitlich erfolgte die Integration beider Methoden, also der Kontrastventrikulographie und der Kernspintomographie um 1995 [66]. Inzwischen kann auf die invasive Diagnostik der Ventrikulographie, die nicht komplikationslos oder nebenwirkungsfrei ist, verzichtet werden. Seit 2004 wurden z.B. am Universitätsklinikum Marburg, jetzt Gießen/ Marburg, stereotaktische Operationen allein mittels MRT durch Einsatz spezifischer Planungssoftware⁴ durchgeführt.

⁴Stealth Station[®], Treatment Guidance System, Medtronic Surgical Navigation Technologies
2001, Louisville, USA

5. Aktueller Forschungsstand

5.1. Aktuelle Forschung und Entwicklungen auf dem Gebiet der Basalganglien Chirurgie

Bezüglich der THS, die den Großteil der Basalganglien Chirurgie ausmacht, wird insbesondere an weiteren Indikationen und wirksamen Zielpunkten gearbeitet (z.B. zur Behandlung von Epilepsie, Suchterkrankungen etc.). Auch für die Therapie des M. Parkinson stellt sich weiterhin die Frage nach dem effektivsten und nebenwirkungsärmsten Zielpunkt. Hierbei steht die subthalamische Region, insbesondere die an den STN angrenzenden Gebiete, wie die Zone incerta und die Forel Felder, aber auch der Vergleich mit anderen Zielgebieten, wie dem Globus pallidus, im Fokus. Hierbei ist besonders eine Steigerung der Exaktheit der präoperativen Operationsplanung essenziell. Durch Fortschritte auf dem Gebiet der kernspintomographischen Darstellung der Zielregion wurden und werden bessere Voraussetzungen für die exakte Zielpunktplanung und die Möglichkeit der postoperativen bildgebenden Kontrolle erreicht. Letztere ist durch Metallartefakte bei liegenden Elektroden ungenau. Bezüglich der Genauigkeit der Zielpunktplanung hatten sich bei der Verwendung der Atlaskoordinaten Ungenauigkeiten durch die Bestimmung an post mortem fixierten Gehirnen gezeigt. Durch Ventrikulographie ergeben sich Veränderungen der realen anatomischen Verhältnisse nach Ventrikelpunktion und Liquoraustritt. Dieser führt, auch bei Schonung der Ventrikel, zu intraoperativen Abweichungen des präoperativ bestimmten Zielpunktes. Eine Berechnung der zu erwartenden

Verschiebungen ist bislang nicht möglich. Die durch die Operation möglichen Nebenwirkungen, z.B. auch durch die Wahl des Zugangsweges, müssen in kontrollierten Studien verglichen werden.

Ebenso ist die Erforschung der Wirkung chronischer elektrischer Stimulation auf zellulärer Ebene von großem Interesse. Insbesondere Erkenntnisse über mögliche neuroprotektive und neuromodulierende Mechanismen würden zu einem besseren Verständnis der Therapieeffekte führen. Es haben sich bei Studien am Tiermodell Hinweise auf eine Neuroprotektion durch Stimulation im STN ergeben [21]. Auch Langzeiteffekte und Verläufe der parkinsonschen Erkrankung nach THS sowie die Frage nach dem individuell besten Operationszeitpunkt könnten dadurch besser verstanden werden. Hinsichtlich der STN-Stimulation sind Effekte außer auf motorische, auch auf limbische oder kortikale Regelkreise wahrscheinlich und müssen näher untersucht werden. Zusätzlich erbringen Fortschritte bezüglich der Materialkunde und Stimulator-Technologie immer kleinere Stimulatoren sowie eine bessere Haltbarkeit und Gewebeverträglichkeit der Produkte.

5.2. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll eine systematische Analyse der in den Jahren 2003 bis 2006 angefallenen Daten zur tiefen Hirnstimulation an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen-Marburg, Standort Marburg, liefern. Hierbei stellt sich einerseits die Frage nach der besten Operationsplanung bzw. Implantationstechnik der Elektroden, andererseits sollen auch die Ergebnisse der Operation überprüft werden.

Die Operationsplanung erfolgt nur noch mithilfe kernspin- und computertomographischer Bildgebung und nicht mehr mit Ventrikulographie. Somit kann der

Nucleus subthalamicus als Zielpunkt individuell direkt visualisiert werden. Es stellt sich die Frage, welche Abweichung sich im Vergleich zu den standardisierten Atlaskoordinaten, die bei der Ventrikulographie noch verwendet wurden, ergeben. Zu prüfen ist in diesem Zusammenhang, ob für die computergestützte Planung noch eine Relevanz der Atlaskoordinaten besteht, also ob diese als Orientierungshilfe oder Kontrolle weiterhin sinnvoll erscheinen. Bei der Beurteilung der Genauigkeit der Zielpunktplanung ist es entscheidend, ob mit dem geplanten Zielpunkt intraoperativ der Nucleus subthalamicus direkt aufgefunden wird. Ein Kriterium für eine erfolgreiche Planung ist somit, ob bei der Mikroableitung der elektrischen Potentiale der subkortikalen Neurone ein charakteristisches STN-Signal abgeleitet werden kann. Da aufgrund verschiedener Faktoren eine abweichungsfreie Planung schwer möglich ist, wird in vielen Zentren ein Elektrodenvorschub von fünf Elektroden gewählt, um einen größeren anatomischen Bereich mittels Ableitung abzudecken. In Marburg wird hingegen primär mittels einer zentralen Elektrode ein STN-Signal aufgesucht. Auf diese Weise wird nur ein kleinerer Bereich von Hirngewebe und angrenzender Strukturen affiziert. Unter anderem soll in der vorliegenden Arbeit eine Analyse der Effektivität der Nutzung nur eines Elektrodenvorschubes erfolgen. Erst durch die Teststimulation kann dann aber eine Aussage zur Effektivität der Stimulation auf die Parkinson-Symptome gewonnen werden. Wichtig ist es zu prüfen, ob die beste Symptomkontrolle tatsächlich durch Stimulation innerhalb des Areals erreicht wird, in dem ein STN-Signal abgeleitet wurde, oder ob auch angrenzende Regionen positive Effekte hervorrufen können. Die Lage der vierpoligen Stimulationselektrode im Verhältnis zur anatomischen Ausdehnung des STN ist möglicherweise von Bedeutung. Diesbezüglich erscheint der Winkel der Zugangstrajektorie relevant. Auch für das Auftreten von Nebenwirkungen der Stimulation und unerwünschten postoperativen Komplikationen darf ein Zu-

sammenhang mit dem Zugangsweg vermutet werden. Der Operationserfolg definiert sich also nicht nur durch eine möglichst umfassende Symptomunterdrückung, sondern ebenso durch eine Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen.

5.3. Untersuchungshypothesen

Auf der Basis des operativen Vorgehens zwischen 2003 und 2006 an der Klinik für Neurochirurgie in Marburg sowie der dabei dokumentierten Daten sollen folgende Fragestellungen überprüft werden:

1. Da die Koordinatenbestimmung des Zielpunktes nur mittels kernspintomographischer Bildgebung erfolgt, soll die Abweichung von den früher standardmäßig verwendeten Atlaskoordinaten analysiert werden:

Die Lokalisation des Nucleus subthalamicus mit den Atlaskoordinaten (x: 12 bzw. -12, y: -2, z: -4) weicht in jeder Dimension signifikant von den gemittelten Zielkoordinaten in diesem Patientenkollektiv ab, die anhand der MRT-Bildgebung (T2-Wichtung) angepasst wurden.

2. Es wurde zunächst nur eine Elektrode zur Ableitung im zentralen Trajekt verwendet. Die Effektivität dieser Methode soll überprüft werden, da an anderen Zentren fünf parallele Ableitungen durchgeführt werden:

Die präoperative kernspintomographische Zielpunktplanung ist anatomisch so akkurat, dass mittels intraoperativer Mikroableitung der zentralen Elektrode der STN elektrophysiologisch aufgefunden werden kann. Ein Wechsel der Trajektorie macht ein Auffinden des charakteristischen Ableitungssignals nicht wahrscheinlicher.

3. Bezüglich der durch die Operation erzielten Ergebnisse soll untersucht werden, ob die erwarteten positiven Effekte nur bei Stimulation im Ableitungsgebiet des STN erreicht werden oder auch Grenzregionen mit einschließen:

Ein positiver klinischer Effekt auf die Symptome Rigor, Tremor und Akinese durch Stimulation ist nicht auf das Areal beschränkt, in dem ein charakteristisches STN-Signal abgeleitet werden konnte (z.B. Zona incerta)

4. Die Wahl des Zugangsweges könnte Effekte auf den Ableitungserfolg, aber auch auf eventuell auftretende Nebenwirkungen haben. Diesbezüglich werden die Trajektorienwinkel näher betrachtet:

Die Winkel der Trajektorie nach anterior und lateral haben Einfluss auf den Abschnitt des STN, der durch die Stimulation abgedeckt wird, und somit auf das Ergebnis der Operation.

5. Falls sich ein Einfluss des Trajektorienwinkels auf das Operationsergebnis ergeben sollte, wäre eine Orientierungshilfe anhand äußerer Schädelstrukturen nützlich. Da aber große interindividuelle Unterschiede dieser anatomischen Landmarken bestehen, ist die Verlässlichkeit einer solchen Vorgehensweise zu prüfen:

Es besteht eine Beziehung zwischen den Trajektorienwinkeln und anatomischen Orientierungspunkten, wie z.B. der Kranznaht oder der Lateralität des Trajektorieneintrittes am knöchernen Schädel.

Teil III.

Material und Methoden

6. Planung und Ablauf der Operation

Um die Erhebung und Analyse der Daten der untersuchten Stichprobe nachvollziehen zu können, ist zunächst die Darstellung der Operationsplanung und des operativen Vorgehens bei den stereotaktischen Eingriffen bei Parkinson-Patienten am Klinikum Marburg erforderlich.

6.1. Patientenselektion

Im Vorfeld der Operation durchlaufen die Patienten, die eine THS anstreben, verschiedene Testungen zur Prüfung der Indikation zur Operation bzw. möglicher Kontraindikationen.

6.1.1. L-Dopa-Testung

Die für die Operationsentscheidung ausschlaggebende Durchführung des L-Dopa-Tests [23] sollte standardisiert vorgenommen werden und richtet sich nach dem CAPSIT-Protokoll (*Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease*) [28]. Vor der Testung müssen alle Parkinson-Medikamente abgesetzt werden. Während die Halbwertszeit (HWZ) von L-Dopa-Präparaten relativ kurz ist (ca. 1,5 Stunden) [59], müssen Dopamin-Agonisten wesentlich früher abgesetzt werden. Folgendes Regime ist üblich:

Absetzen von L-Dopa am Vorabend der Testung ab 19 Uhr. Agonisten mit einer HWZ größer 12 Stunden werden für den kompletten Tag vor der Testung aus-

gelassen; eine Ausnahme bildet der Wirkstoff Cabergolin, der mit einer HWZ von 65 Stunden schon drei bis vier Tage zuvor abgesetzt werden muss. Am Morgen der Durchführung des L-Dopa-Tests sollte ein stabiler Off-Zustand gegeben sein, der mit dem UPDRS-III getestet wird. Der Patient muss vor der Untersuchung nüchtern bleiben, damit eine möglichst gute Resorption gewährleistet werden kann. Er bekommt dann, angepasst an seine normale Tagesstart-Dosis, entsprechend eine 2,5-fache Dosierung von L-Dopa (meist 250 mg L-Dopa gelöst). Nach 15 bis 60 Minuten sollte der On-Zustand eintreten, der wiederum mit dem UPDRS-III evaluiert wird. Tritt kein definitiver On-Zustand ein, kann alternativ auch Apomorphin subkutan appliziert werden (Apomorphin-Test). Auch die Nebenwirkungen wie z.B. Dyskinesien können während des Tests beobachtet werden. Es ist von Vorteil, wenn der L-Dopa-Test vom selben Untersucher durchgeführt wird, der die intraoperative Evaluation der Stimulation vornehmen wird, damit dieser die individuelle Ausprägung der Symptome in Referenz zu den On- und Off- Zuständen des Patienten einschätzen kann. Tritt unter hohen Dosen von L-Dopa nach Medikamentenabstinenz eine deutliche, d.h. 50%ige Besserung der motorischen Symptome auf, ist dies auch unter Stimulation nach der Operation zu erwarten.

6.1.2. Kognitive und psychiatrische Testung

Von großer Bedeutung ist die neuropsychologische Testung der Patienten, da sich eindeutige Ausschlusskriterien, wie z. B. Hinweise auf einen demenziellen Prozess oder eine psychiatrische Erkrankung, ergeben können. Es erfolgen präoperativ die im Folgenden genannten Testungen. Zum Ausschluss einer demenziellen Erkrankung werden der Mini-Mental-Status-Test (MMST) [36], der DemTect [54] und der Uhrentest [79] durchgeführt. Bei unauffälligem Demenz-Screening wird der verbale Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT) [49] einge-

setzt. Mit der Rey Figur [74] werden die räumlich-konstruktiven Fähigkeiten und mit dem Mosaik-Test aus dem Wechsler-Intelligenztest (WIE) [7] werden die räumlich-visuellen Fähigkeiten beurteilt. Exekutivfunktionen werden mit dem „Turm von Hanoi“ [57] eingeschätzt. Depressionen, die auch in den On-Phasen anhalten, müssen ebenso untersucht werden, wozu z.B. die „Self-rating-depression-scale“ (SDS) nach Zung [127] herangezogen werden kann. Bei den meisten Patienten des für die vorliegende Arbeit herangezogenen Kollektivs wurde noch das Beck Depressions Inventar (BDI) [9] verwendet, das sich allerdings bei Parkinson-Patienten nicht bewährt hat [95]. Konnten eine Demenz, eine frontal-exekutive Störung, eine nicht dopaminergika-induzierte paranoide oder halluzinatorische Psychose, eine Depression und eine Persönlichkeitsstörung ausgeschlossen werden, liegen aus neuropsychologisch-psychiatrischer Sicht keine Einwände gegen den Operationswunsch des Patienten vor [96].

6.1.3. Prüfung von weiteren Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien gelten weiterhin schwerwiegende Komorbiditäten wie relevante internistische Begleiterkrankungen, die sich auch auf die weitere Lebenserwartung auswirken oder das Operationsrisiko unkalkulierbar machen können. Hierzu gehören eine erhöhte Blutungsneigung sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit, z. B. durch eine immunsuppressive Therapie. Im Vorfeld der Operation muss mittels eines kraniellen MRT eine ausgeprägte Hirnatrophie oder eine schwere Leukenzephalopathie ausgeschlossen werden. Weitere Kriterien sind ein biologisches Alter unter 75 Jahren und eine Krankheitsdauer von mindestens fünf Jahren.

6.2. Operationsplanung

Am Vortag der Operation wird ein MRT in 1mm Schichtdicke und T1- sowie T2-Wichtung durchgeführt. Anhand dieser Bildgebung können schon am Vortag der Zielpunkt sowie günstige Zugangswege (Trajektorien) geplant werden. Am Operationstag selbst wird der stereotaktische Ring am Kopf des Patienten angebracht. In Marburg kommt der Riechert-Mundinger-Rahmen^{®1} zur Anwendung (Abb. 6.1). Er wird unter Lokalanästhesie mit vier Schrauben frontal

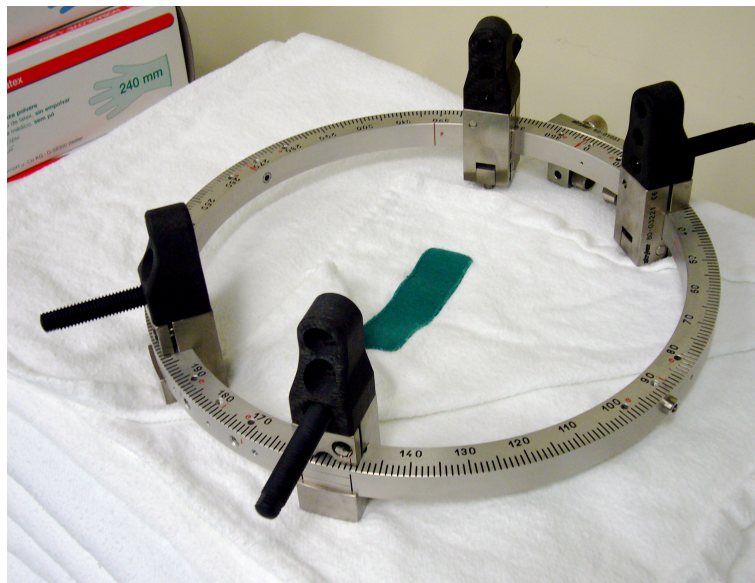


Abbildung 6.1.: Riechert-Mundinger-Rahmen[®]

und occipital in der Kalotte unverschieblich verankert. Dabei ist unter Orientierung an der Nasenwurzel auf eine möglichst orthogonale Position zu achten, um einer Verkipfung der folgenden CT-Aufnahmen zur Referenzlinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur entgegenzuwirken. Mit Rahmen erfolgt eine kraniale computertomographische Bildgebung mit Kontrastmittel unter

¹Riechert-Mundinger[®], Inomed, Stryker-Leibinger, Freiburg, Deutschland

Registrierung von am Ring angebrachten Fiducial-Marker-Platten² (Abb. 6.2). Diese sind nötig, um ein rahmenabhängiges Koordinatensystem zu erstellen, in welchem die stereotaktischen Koordinaten festgelegt sind. Es kann bei nicht regelgerechtem Sitz der Fiducials zu Ungenauigkeiten kommen, denen durch eine symmetrische und parallele Ausrichtung der Marker-Platten entgegenge-wirkt werden kann.



Abbildung 6.2.: Montierter stereotaktischer Ring mit Fiducial-Marker-Platten

6.2.1. Die Operationsplanung am Computer

Zur Operationsplanung kommt die Stealth-Station-Einheit[®] von Medtronic³ mit den Software-Programmen FrameLink[®]4 und später FrameLink[®]5⁴ zum Einsatz.

²Fiducials sind röntgendichte Markierungen, die zur Bildregistrierung bei Bildfusion oder navigierten Operationen erforderlich sind.

³Stealth Station[®], Treatment Guidance System, Medtronic Surgical Navigation Technologies
2001, Louisville, USA

⁴FrameLink[®]TM -Software und Stealth Merge[®]TM-Application, Medtronic, Louisville, USA

Fusion

Der erste vorbereitende Schritt an der Stealth-Station[®] ist die Fusion der Bild-daten des Patienten. Das CT wird als Registrierungsserie geladen. Da das CT bereits mit stereotaktischem Rahmen am Kopf des Patienten aufgenommen wurde, kann das Programm die Fiducial-Marker-Platten des RM-Fischer-Rahmens[®] erkennen und diese auch als Rahmen für die stereotaktische Planung registrieren. Durch die Verwendung von Kontrastmittel sind computertomographisch besonders gut die Gefäße, aber auch knöchernen Strukturen erkennbar. Mit dem CT wird sowohl ein MRT in T1-Wichtung für die Erkennung von Weichteilstrukturen als auch ein MRT in T2-Wichtung zur Darstellung des STN und des Nucleus ruber fusioniert. Dies kann entweder durch eine vom Computer erstellte Fusion, ein sogenanntes Automerge, oder in Form einer manuellen Fusion (Pointmerge) erfolgen. Bei der Durchführung eines Pointmerge werden in den zwei zu fusionierenden Bildern identische Strukturen markiert und so mindestens vier Punkte in unterschiedlichen Ebenen definiert. Auf der Ebene des späteren Zielpunktes, im subthalamischen Bereich, muss auf eine besonders exakte Fusion geachtet werden (Abb. 6.3).

Bevor die Fusion verifiziert wird, sollten die Bilder zur optimalen Auflösung Helligkeit (level) und Kontrast (width) eingestellt werden. Um ein standardisierbares Vorgehen zu ermöglichen, wird, ausgehend von der niedrigsten Einstellung, zuerst die Helligkeit so weit erhöht, dass sich 50% weiße und 50% schwarze Bildpunkte erkennen lassen. Anschließend wird der Kontrast bis zur optimalen Darstellung der Strukturen und Übergänge erhöht. Dies ist auch für die späteren Messungen wichtig, da nur so die Ventrikelgrenzen und die Übergänge der Hirnhäute reproduzierbar gemessen werden können.

Die Fusion wird durch ein virtuelles Überlagern von CT und MRT überprüft. Dabei müssen sich die Grenzen des knöchernen Schädels, aber auch Gefäße so-

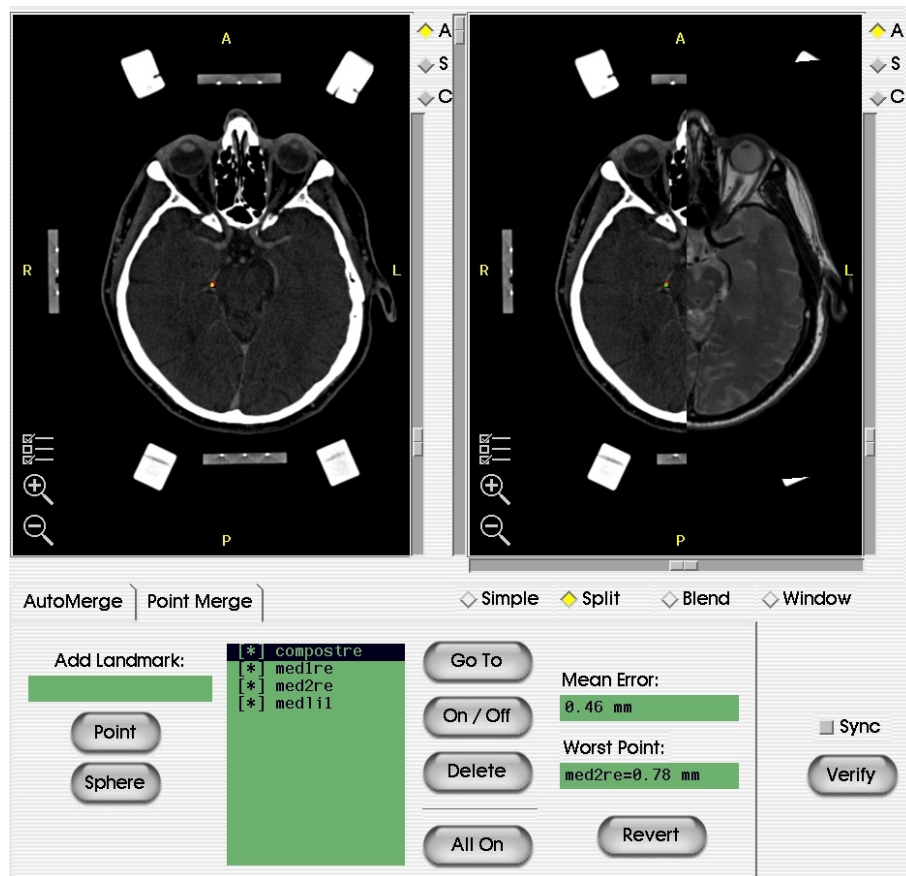


Abbildung 6.3.: Durchführung eines Pointmerge

wie Sulci und Gyri entsprechen. Auch die Falx bietet eine gute Kontrollstruktur. Der Computer erstellt in der Folge ein 3D Modell des Schädels (Abb. 6.4).

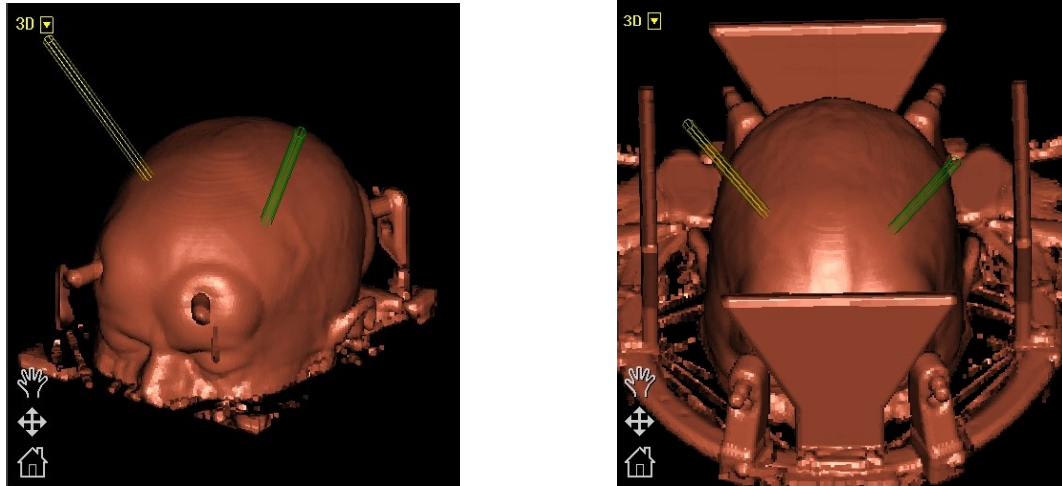


Abbildung 6.4.: 3D-Modell links ohne und rechts mit Fiducials

Rahmenerkennung für das stereotaktische Koordinatensystem

Je nach Bauart des stereotaktischen Rahmens wird die Rahmenerkennung (Frame Detect) eingestellt (RM Fischer[®], ZD Fischer[®], Frameless, Leksell[®], CRW[®], BRW[®]). Die Erfassung des Rahmens unterscheidet sich in den Versionen 4 und 5 des FrameLink[®]-Programms. Während FrameLink[®]5 den RM-Fischer[®]-Rahmen mit Orientierung an der hinteren Fiducial-Platte automatisch registriert, um die stereotaktischen Koordinaten zu berechnen, müssen im FrameLink[®]4 die jeweils drei Fiducials an den lateralen und der posterioren Marker-Platte manuell registriert werden. Je weiter die posteriore Platte aus der horizontalen Ebene abweicht, umso größer wird der Volumenfehler. Dies gilt es schon bei der Erstellung der CT-Bilder zu verhindern, indem die Platten möglichst parallel zueinander und senkrecht zum Rahmen angebracht werden.

Das funktionelle Koordinatensystem

Das interne Koordinatensystem, an dem sich die funktionellen Koordinaten orientieren, basiert auf der AC-PC-Linie. Die anteriore und die posteriore Kommissur werden als anatomische Orientierungspunkte registriert. Die anteriore Kommissur wird in axialer Ansicht des MRT T1 am Vorderrand des 3. Ventrikels sichtbar. Die Lokalisation kann im Sagittalschnitt überprüft werden. Die posteriore Kommissur befindet sich am Hinterrand des 3. Ventrikels, oberhalb des Eingangs zum Aquädukt und wird zuerst im sagittalen, dann im axialen MRT T1 definiert. Als Mittellinienpunkte dienen das Aquädukt in axialer bzw. sagittaler Aufsicht und ein Punkt auf dem unteren Drittel der in coronarer Ebene sichtbaren Falx cerebri (Abb. 6.5).

Die Wahl der Mittellinienpunkte spielt eine wichtige Rolle bei der Ausrichtung des Koordinatensystems. Je nach Höhe der auf der Falx definierten Mitte richtet der Computer die Gehirnmitte aus, was eine Korrektur der gesamten Achse des Schädels bewirken kann. Dies kann zu Ungenauigkeiten kleinerer Einheiten führen. Da die thalamische und die subthalamische Ebene die Regionen von Interesse darstellen, ist eine möglichst auf diesen Bereich angepasste Mittellinienbestimmung empfehlenswert. Dazu dienen z.B. das untere Drittel der Falx cerebri oder das Septum interventriculare sowie insbesondere das Aquädukt.

Planung

Im T2-gewichteten MRT wird in axialer Schichtung der Nucleus ruber eingestellt. Der Zielpunkt wird manuell am anterioren Rand des Nuclus ruber in der Ebene seiner größten Ausdehnung ausgewählt. In dieser Ebene lassen sich die Grenzen des STN selbst nicht sicher abgrenzen. In coronarer Ebene ist auch die Substantia nigra als hypointense Struktur erkennbar und liegt, wie der STN, lateral des Nucleus ruber. Der STN ist etwas dorsal, lateral der Substantia nigra

6. Planung und Ablauf der Operation

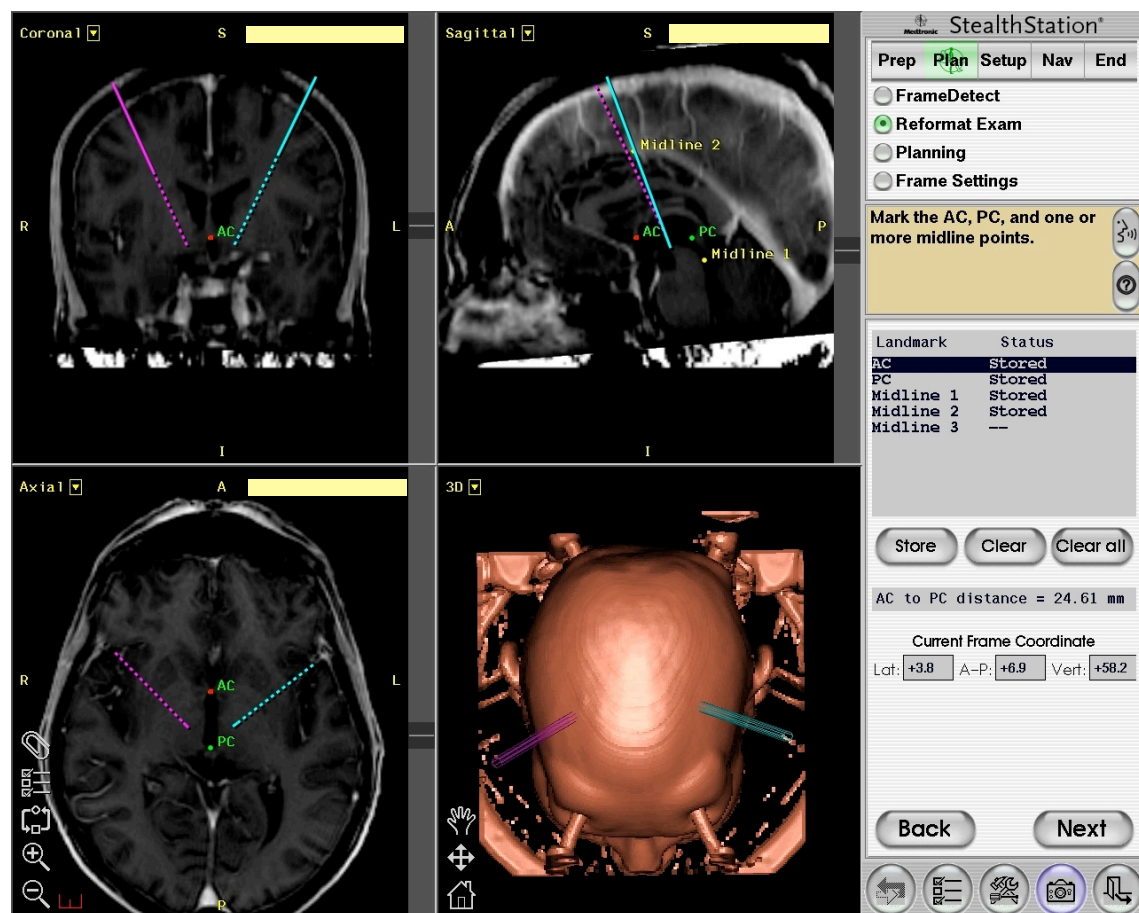


Abbildung 6.5.: Erstellen des internen Koordinatensystems anhand der antero-
ren und der posterioren Kommissur

lokalisiert. Diese Zusammenhänge wurden von Bejjani et al. (2000) beschrieben und als Standard bei der Planung etabliert [11].

Der vom Computer berechnete, auf Standardkoordinaten aus Atlasdaten basierende Beispielzielpunkt kann auf diesen Bereich projiziert werden. Zumeist weicht der Beispielzielpunkt vom visuell definierten Zielpunkt ab (Abb. 6.6). Seine Position kann manuell der oben beschriebenen Lage des STN angepasst werden, wodurch die sich die endgültigen Zielpunktkoordinaten ergeben (Abb. 6.7). Aus den funktionellen Koordinaten errechnet der Computer anhand des Rahmen-Koordinaten-Systems die stereotaktischen Zielpunktkoordinaten. Diese werden dann während der Operation am Rahmen eingestellt.

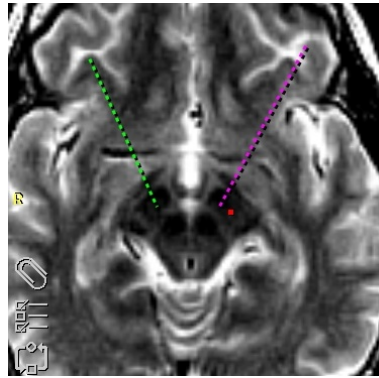


Abbildung 6.6.: Abweichung des Beispielzielpunktes (rot) vom tatsächlichen Zielpunkt (violett) links

Der Zugangsweg, die Trajektorie, wird im Anschluss an die Zielpunktfindung vorgeplant. Der Eintritt des Trajekts in den Schädel sollte sich anterior zur Kranznaht befinden, um motorische Areale der zentralen und präzentralen Region zu schonen. Der Zugang durch den Cortex wird auf einem Gyrus liegend gewählt, die Berührung mit Sulci ist zu vermeiden, da hier eine vergleichsweise höhere Neuronendichte vorliegt. Zur Minimierung von intraoperativen Verzer-

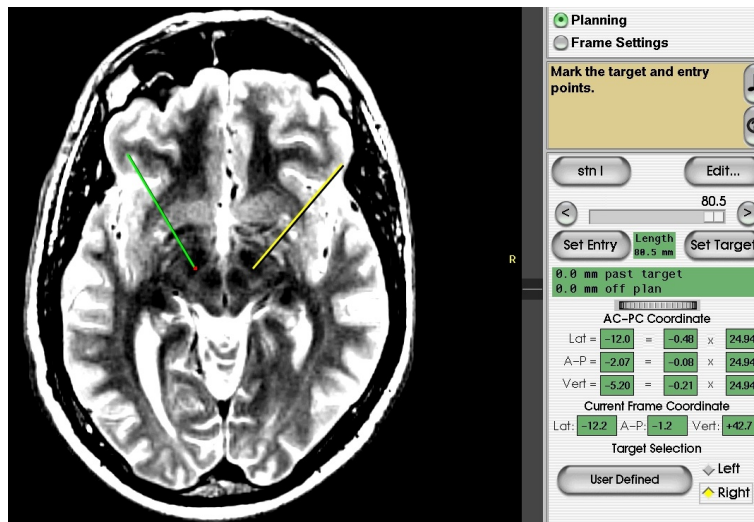


Abbildung 6.7.: Bestimmung des Zielpunkts im T2-gewichteten MRT

rungen der ursprünglichen Planung durch den „Brain-shift“⁵ sollte unbedingt ein Eintritt der Trajektorie in den Seitenventrikel vermeiden werden [126, 52]. Bei der Planung ist also auf einen ausreichenden Abstand zum Ventrikelsystem zu achten. Das Blutungsrisiko wird durch die konsequente Schonung der im CT und MRT sichtbaren Gefäße auf der gesamten Länge der Trajektorie, insbesondere aber subthalamischer Gefäße, minimiert. Der Computer bietet die Möglichkeit, im „Probe-eye-Modus“ den Weg durch die Hirnsubstanz in Aufsicht auf und entlang der Trajektorie zu verfolgen.

6.3. Ablauf der Operation

Mit einem Zielpunktsimulator können im Operationssaal alle Einstellungen, die zuvor berechnet wurden, zunächst überprüft werden. Es werden der Höhenwinkel, der Seitenwinkel, die Nadeltiefe, die Lateralität und die Vertikalität der

⁵ „Brain-shift“ bezeichnet die anatomischen Veränderungen intraoperativ durch Liquorausstrom insbesondere nach Implantation der ersten Elektrode.

6. Planung und Ablauf der Operation

Nadel am Mikroelektrodevorschub, dem sogenannten Microdrive^{®6} eingestellt, das am Zielbügel angebracht ist (Abb. 6.8). Der Zielpunkt wird innerhalb eines Duplikats des stereotaktischen Rings anhand einer Metallspitze simuliert. Durch das Verschieben einer Elektrode wird überprüft, ob diese den Zielpunkt exakt trifft, ob also alle Parameter am Microdrive[®] richtig eingestellt sind. Der

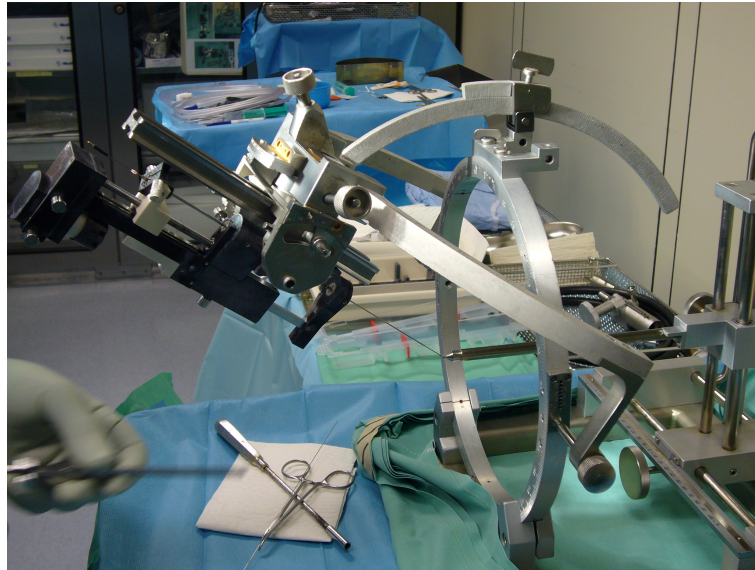


Abbildung 6.8.: Zielpunktsimulator zur intraoperativen Simulation des Elektrodevorschubes

Zielbügel kann dann auf den Grundring am Patienten übertragen werden, der während des gesamten Eingriffes wach bleibt.

Beginnend mit der rechten Seite, wird nach Kopfrasur und Hautdesinfektion sowie nach steriler Abdeckung die Lage der Bohrlochtrepänaion auf der Haut markiert. Der Hautschnitt erfolgt nach lokaler Anästhesie halbkreisförmig. Dann wird die Bohrlochtrepänaion der Kalotte mit ca. 2 cm Durchmesser vorgenommen. Gegebenenfalls folgt eine Blutstillung durch Koagulation, danach wird ei-

⁶Das manuelle Microdrive[®]-System, Medtronic, USA, unterstützt sowohl den Vorschub von einer zentralen als auch von maximal fünf parallelen Elektroden.

6. Planung und Ablauf der Operation

ne kreuzförmige Inzision der Dura mater vorgenommen. Eine Bohrlochhülse⁷ wird in das Bohrloch eingesetzt, und über den zentralen Kanal des Mikroelektrodenvorschubes wird eine Elektrode⁸ zur Mikroableitung bis 10 mm vor den Zielpunkt manuell vorgeschoben (Abb. 6.9).



Abbildung 6.9.: Bohrlochtrepantion und Elektrodenvorschub durch die Operateure

6.3.1. Ableitung

Die Ableitung erfolgt mittels Mikroelektrode, einer platinbeschichteten Wolfram-Elektrode zur Messung neuronaler Spontanaktivität in vivo. Diese wird ab 10 mm vor dem Zielpunkt in 0,5-Millimeter-Schritten vorgeschoben, und es erfolgt jeweils eine Ableitung von elektrischen Potentialen und der Hintergrundaktivität der umgebenden Neurone. Zur Durchführung der Mikroelektroden-

⁷Bohrlochhülse und Kappe von Medtronic® Inc., Minneapolis, USA.

⁸Microelectrode, Metronic® Inc., Minneapolis, USA.

6. Planung und Ablauf der Operation

ableitungen findet das Leadpoint[®]-System von Medtronic⁹ Verwendung (Abb. 6.10).

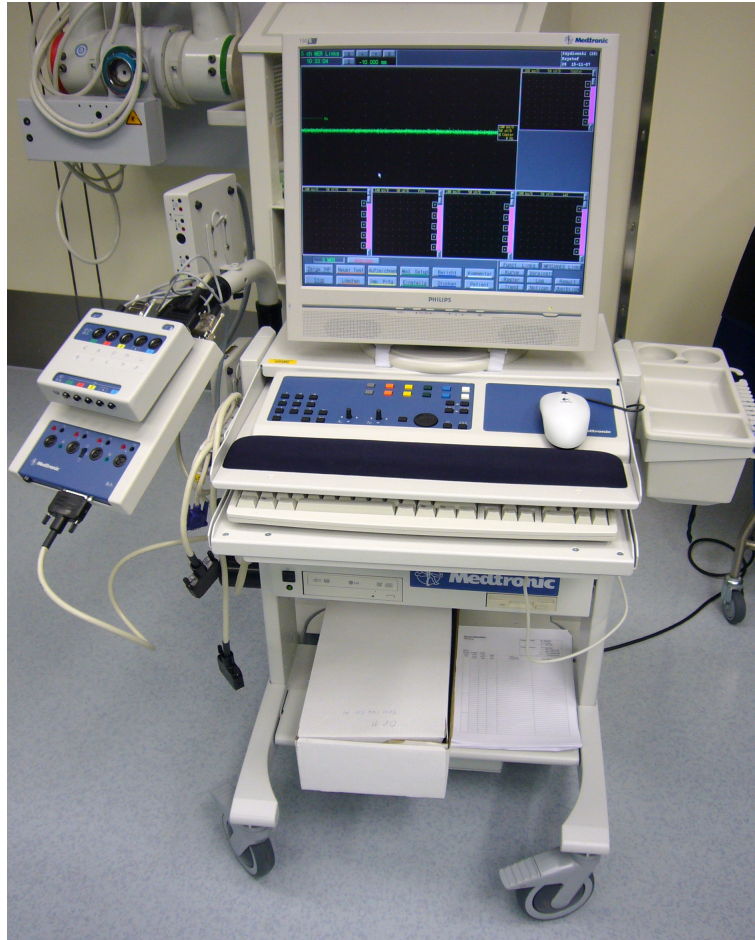


Abbildung 6.10.: Leadpoint[®], Medtronic, zur intraoperativen Mikroableitung und Teststimulation

Die Ableitung wird visuell und auditorisch beurteilt. Dabei wird auf Signale des STN geachtet (Abb. 6.11). Charakteristisch ist ein Ansteigen der Hintergrundaktivität sowie das Auftreten von hochfrequenten, hochamplitudigen Einzelspikes. In 10 mm Abstand vor dem STN ist ein thalamisches Ableitungssi-

⁹Leadpoint[®], Medtronic, Louisville, USA.

Trajekt erneut anterior, posterior, lateral oder medial eingeführt werden. Hierfür sieht der Mikroelektrodevorschub fünf Führungskanäle vor (Abb. 6.12).

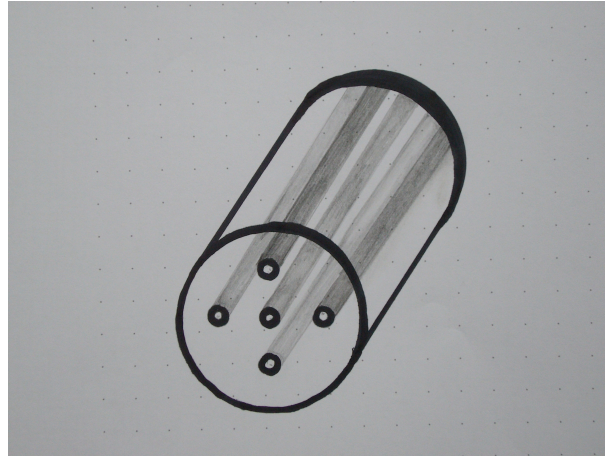


Abbildung 6.12.: Mikroelektrodevorschub, schematische Darstellung, Microdrive[®], Medtronic

6.3.2. Teststimulation

Ab der Entfernung vom Zielpunkt, ab der der STN elektrophysiologisch bestimmt werden konnte, erfolgen im Anschluss Teststimulationen. Es findet in zwei bis drei Positionen eine elektrische Stimulation mit 1-4 mA statt¹⁰. Vom anwesenden Neurologen wird zuerst ohne Stimulation eine Baseline der Symptome Rigor, Tremor und Akinese eingestuft (Abb. 6.13). Es ist hierfür wichtig, dass der Patient sich in einem medikamentösen Off-Zustand befindet, um eine deutliche Symptomatik vorzufinden. Die Teststimulation erfolgt bei einer Frequenz von 130 Hz und einer Pulsweite von 0,06 mSec mit einer Stimulationsamplitude von 1 mA bis zumeist 4 mA. Es werden anhand von Testungen aus

¹⁰In Abb.A.3 und A.4 im Anhang zeigen Beispiele der intraoperativen Dokumentation der Festlegung der Teststimulationspunkte.

dem motorischen Teil der UPDRS Verbesserungen der einzelnen Symptome in 25-Prozent-Schritten erfasst. Dies erfolgt an mehreren Stimulationspunkten bei ansteigender Stimulationsamplitude. Das Ausmaß des Ruhetremors wird bestimmt, auch der Aktions- und Haltetremor kann, z. B. durch das Hochhalten und Zum-Mund-Führen eines mit Wasser gefüllten Fläschchens, beurteilt werden. Der Grad der Rigidität wird durch passive Bewegung des Handgelenks eingeschätzt. Als Maß für die Akinese kann das sogenannte Fingertapping (Aufeinanderklopfen der Finger) oder das rasche Öffnen und Schließen der Faust dienen. Bei höheren Stromstärken können unter Umständen Nebenwirkungen wie Blickdeviationen und Dyskinesien im Mundbereich, unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten sowie Übelkeit beim Patienten auftreten. Dementsprechend muss dann der Stimulationsort angepasst werden¹¹. Auch wird die Sprache auf Verständlichkeit und Artikulation sowie auf die Lautstärke hin geprüft. Über die anatomischen Verhältnisse in Bezug auf die durch Stimulation ausgelösten Nebenwirkungen gibt eine Schemazeichnung nach Volkmann Aufschluss (Abb. 6.14) [113].

Anästhesiologische Versorgung perioperativ

Eine Teststimulation ist am aussagekräftigsten, wenn sie am wachen Patienten erfolgen kann. Sollte während des Eingriffs eine Sedierung erforderlich sein, muss darauf geachtet werden, dass hinsichtlich der Mikroelektrodenableitung ein möglichst geringer Einfluss des Medikamentes auf die neuronale Spontanaktivität besteht. Die Effekte der Analgosedierung oder der Narkose auf die Feuerraten der Neurone unterschiedlicher Kerngebiete der Basalganglien ist noch nicht umfassend geklärt. Den stärksten Einfluss haben hier jedoch Benzodiazepine. Propofol, die am häufigsten zum Einsatz kommende Substanz,

¹¹Die Abb. eines exemplarischen Stimulationsprotokolls findet sich im Anhang A.1 und A.2.



Abbildung 6.13.: Intraoperative Evaluation von Symptomunterdrückung und Nebenwirkungen bei der Teststimulation durch die Neurologin

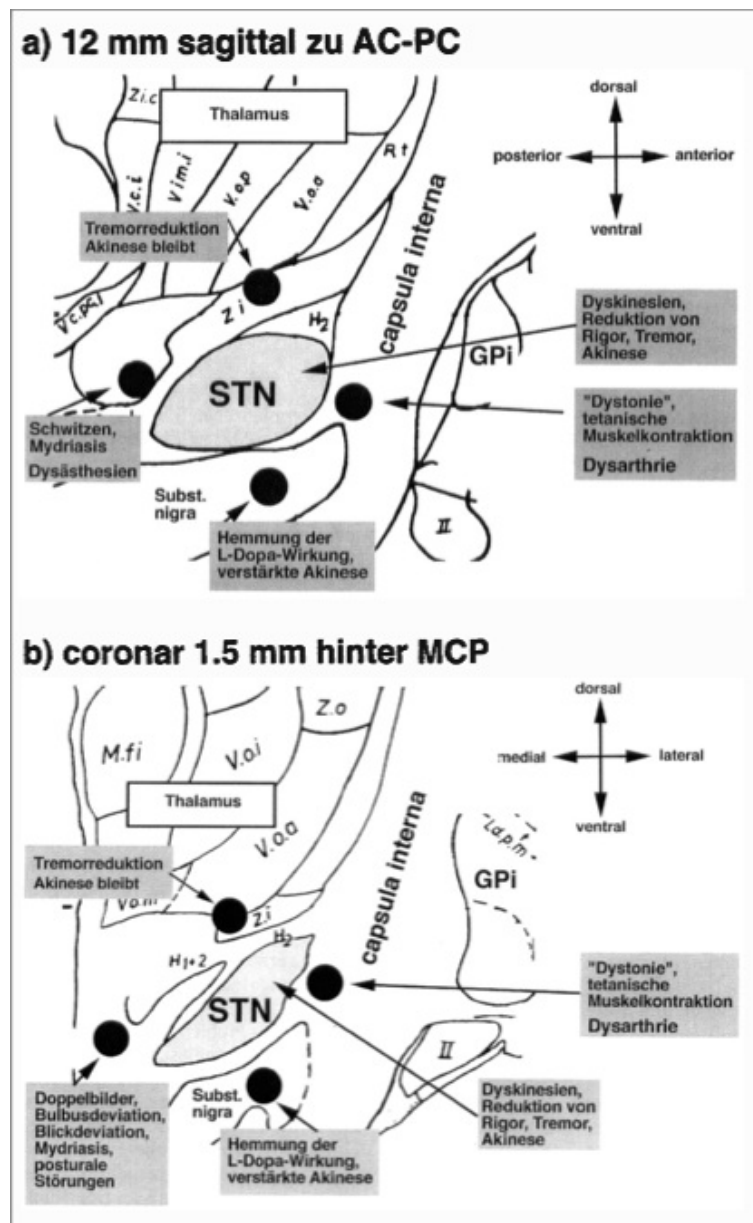


Abbildung 6.14.: Volkmann-Schema der anatomischen Zuordnung von Nebenwirkungen bei Teststimulation [113] (Abb. mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags)

scheint durch gabaerge Inhibition einen gewissen Einfluss auf die Entladungsfrequenzen besonders des Globus pallidus internus, weniger auf die des STN zu haben [112]. Kurz wirksame Sedativa sind lang wirksamen vorzuziehen. Es sollte kein Einfluss auf die Symptomatik wie Rigor oder Tremor bestehen, wie er bei Remifentanyl zu beobachten ist. Weiterhin liegt die perioperative Überwachung des kardiovaskulären Zustands sowie der respiratorischen Situation in der Hand des Anästhesisten.

6.3.3. Endgültige Elektrodenplatzierung

Anschließend erfolgt die Festlegung der Tiefe der Spitze der endgültigen Elektrode¹² für die chronische Stimulation. Diese kann den Bereich mit den besten Stimulationsergebnissen abdecken¹³, da sie an ihrem Ende vier Pole besitzt (Abb. 6.15). Die Spitze der Elektrode hat eine Länge von 1,5 mm, dann beginnt der erste Elektrodenpol, der sich über 1,5 mm erstreckt. Im Abstand von 0,5 mm folgt der zweite, 1,5 mm messende Pol und so weiter. Die Pole sind in Abständen von 1,5 mm voneinander angebracht und können einzeln elektrisch aktiviert werden. Hierdurch kann postoperativ in einem Bereich von 7,5 mm stimuliert werden und eine individuelle Wahl des effektivsten Pols erfolgen.

Unter Roadmap-Kontrolle (siehe unten) wird die Elektrode im Führungskanal vorgeschoben und platziert. Am Bohrlochaustritt wird sie mit einer Medtronic®-Kappe¹⁴ fixiert. Eine temporäre Elektrodenverlängerung, die mittels Hautspieß durch die Haut nach außen gezogen und mit einem Stich festgenäht wird, wird nur noch selten genutzt. Diese böte lediglich den Vorteil, einen externen Schrittmacher direkt postoperativ anschließen zu können. Es hat sich eher bewährt, die Elektroden unter der Haut zu platzieren, um sie dann sofort oder

¹²DBS-Elektrode, Modell 3389, Medtronic® Inc., Minneapolis, USA.

¹³Die Dokumentation der Elektrodenposition ist im Anhang Abb. A.3 und Abb. A.4 abgebildet.

¹⁴Bohrlochhülse und Kappe von Medtronic® Inc., Minneapolis, USA.



Abbildung 6.15.: Vierpolige Elektrodenspitze

Abb. mit freundlicher Genehmigung von Medtronic®

zwei Tage postoperativ sekundär mit dem endgültigen Stimulationsmodul zu verbinden.

Zuletzt erfolgt nötigenfalls eine erneute Blutstillung und ein schichtweiser Wundverschluss. Dieselbe Prozedur wird in derselben Sitzung für die linke Seite wiederholt. Ein abschließendes Röntgenbild soll die endgültige Elektrodenlage dokumentieren und wird nach erneuter Desinfektion und steriler Pflasterverbandanlage im Operationssaal erstellt. Eine routinemäßige CT-Kontrolle war bisher in Marburg nicht vorgesehen.

Road-Mapping

Road-Mapping ist ein speziell in Marburg eingesetztes Subtraktions-Röntgen-Verfahren zur Visualisierung des Führungskanal und der endgültigen Position der Elektrodenspitze. Hierbei wird zuerst ein Röntgenbild mit positionierter Teststimulationselektrode durchgeführt (Abb. 6.16), nach Entfernung der Testelektrode wird ein erneutes Röntgenbild angefertigt. Hierbei ist durch Subtraktion der beiden Bilder der Durchtritt der Elektrode durch das Hirnparenchym als weißer Kanal sichtbar. Wird nun die endgültige vierpolige Stimulationselektrode eingeführt, erkennt man die Elektrode röntgendicht im Führungskanal

und kann sie exakt bis zu dessen Ende unter Röntgenkontrolle vorschieben (Abb. 6.17 und 6.18).

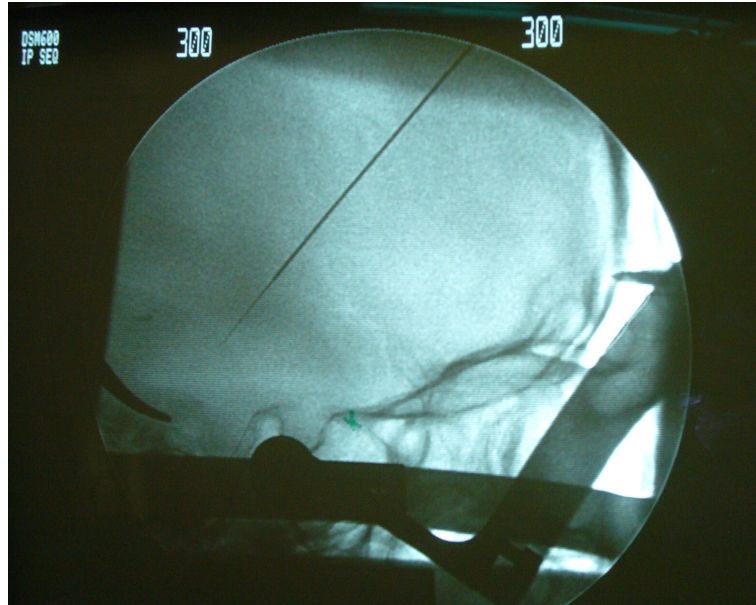


Abbildung 6.16.: Röntgenbild des Schädels mit der Teststimulationselektrode

6.3.4. Postoperative Versorgung

Zur Sicherheit erfolgt die postoperative Überwachung des Patienten auf der Intensivstation für eine Nacht.

Entweder primär bei der Elektroden-Implantations-Operation oder sekundär nach zwei bis drei Tagen erfolgt die Verlegung des Verlängerungskabels unter die Haut sowie die Implantation des endgültigen Schrittmachers¹⁵ auf der Fascia pectoralis unter das Schlüsselbein in Vollnarkose. Inzwischen sind auch wiederaufladbare Systeme mit sehr kleinen Schrittmachermodulen erhältlich¹⁶.

¹⁵Kinetra-System[®] für uni- und bilaterale Neurostimulation, Medtronic, Minneapolis, USA.

¹⁶Activa-System[®] RC: Rechargeable Cell, Medtronic, Minneapolis, USA.

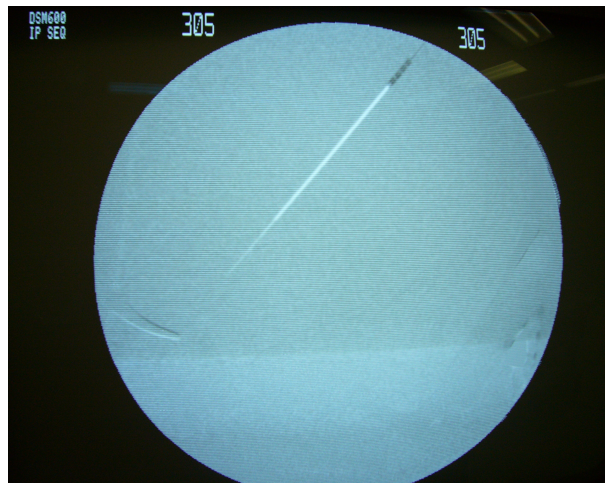


Abbildung 6.17.: Subtraktionsröntgen nach Entfernung der Teststimulationselektrode

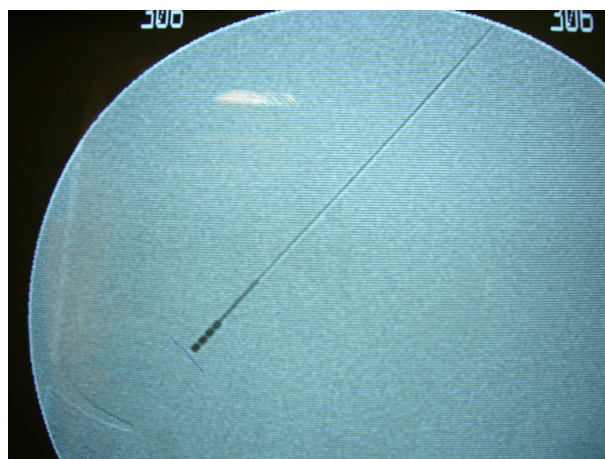


Abbildung 6.18.: Kontrolle der endgültigen Elektrodenplatzierung

7. Datenerhebung

7.1. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von insgesamt 52 Patienten erhoben, die sich im Zeitraum vom 15.10.2003 bis zum 28.11.2006 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg, jetzt Gießen-Marburg, einer tiefen Hirnstimulation unterzogen hatten. Die Operationsindikation war bei allen Patienten aufgrund eines medikamentenrefraktären langjährigen M. Parkinson (G20) mit Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen (G25.4) mit zumeist L-Dopa-induzierten Halluzinosen (F6.0) gestellt worden. Der Stimulationsort der Patienten mit dieser Indikation war der STN.

Die Auswahl der Patienten, die in dieser Arbeit berücksichtigt werden konnten, erfolgte anhand der verfügbaren Daten. Die Daten wurden somit an einer anfallenden Stichprobe erhoben. Die meisten der unter dieser Indikation im genannten Zeitraum operierten Patienten konnten in die Auswertung eingehen. Das Kollektiv setzt sich aus 33 Männern und 18 Frauen zusammen, deren Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt bei 61,12 Jahren ($SD = 7,15$) lag. Der jüngste Patient des Kollektivs war 45, der älteste Patient, bei dem eine Operation noch durchgeführt werden konnte, war 78 Jahre alt. Die Patienten litten zum Operationszeitpunkt zwischen sechs und 34 Jahren am M. Parkinson, wobei der Mittelwert bei 16 Jahren liegt. Des Weiteren konnte die Planung einer 27-jährigen Patientin ausgewertet werden, die ein frühes Parkinson-Syndrom entwickelt hatte. Da ein Ansprechen auf L-Dopa gegeben war, wurde die Indika-

tion zur Elektrodenimplantation gestellt und die Operation entsprechend dem Vorgehen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom durchgeführt. Zum Operationszeitpunkt litt die Patientin seit 14 Jahren an der Parkinson-Symptomatik und hatte sich in der Zeit vor der Operation akut bis hin zu einem Akinetisch-Rigiden-Syndrom verschlechtert.

7.2. Daten

Die Daten wurden für jeden Patienten aus folgenden Quellen in der aufgeführten Reihenfolge erhoben:

- Stealth Station[®]
- Lead Point Export Utility[®]
- Patientenakte mit Operationsbericht, Teststimulationsprotokoll und Vorbefunde
- Dokumentation der postoperativen Ergebnisse der Paracelsus-Elena-Klinik Kassel

An der Medtronic Stealth Station[®] wurden die Planungsdaten der Operation aufgenommen und die Messungen an den CT- und MRT-Bildern vorgenommen. Hierbei wurde bei 17 Patienten die ältere Version von FrameLink[®](4) verwendet, da diese Operationen noch mit dem älteren Programm geplant worden waren. FrameLink[®]5 wurde bei den restlichen 35 Patienten eingesetzt. Aufgrund spezifischer Programmeigenschaften waren in einigen Fällen zwar die stereotaktischen Koordinaten sowie die Zielpunktfindung erhalten, nicht hingegen die Ausrichtung des Kopfes an der AC-PC-Linie bzw. die Mittellinienpunkte. Fehlende Koordinaten mussten in einigen Fällen somit anhand der in

den Operationsberichten dokumentierten stereotaktischen Koordinaten rekonstruiert werden. Aufgrund des standardisierten Vorgehens bei der Planung und der Bestimmung der AC-PC-Linie ist nur mit minimalen Abweichungen zu rechnen. Dabei mussten aufgrund der gegebenen Auflösung Ungenauigkeiten bis maximal 0,2 mm toleriert werden.

Als zweite Säule der Zielpunktfindung wurden die intraoperativ gewonnenen Daten der Mikroelektrodenableitungen herangezogen. Die mit dem LeadPoint® gewonnen Ableitungssignale konnten mithilfe der LeadPoint Export Utility®¹ im Offlinemodus postoperativ erneut auf ein charakteristisches STN-Signal hin untersucht werden. Die Ableitungen lagen von 41 Patienten vor. Bei den restlichen Patienten, bei denen die Signale intraoperativ nicht gespeichert worden waren bzw. nicht mehr eingesehen werden konnten, wurden die im Operationsbericht enthaltenen Angaben über das Ableitungssignal übernommen.

Zur weiteren Datengewinnung wurden schließlich die Patientenakten herangezogen. In den meisten Fällen waren die Teststimulationsprotokolle einsehbar. Die qualitative und quantitative Besserung von Symptomen sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und die endgültige Elektrodenposition sind hier dokumentiert (siehe Abb.A.1, Abb.A.2, Abb.A.3 und Abb.A.4 im Anhang). Bei fehlenden Angaben konnten die Daten durch die in den Akten enthaltenen Operationsberichte ergänzt werden. Aus Arztbriefen konnten weitere Diagnosen sowie Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung des Patienten entnommen werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnten die Daten von 40 Patienten zum längerfristigen Operationsergebnis akquiriert werden. Die genaue Dokumentation der neurologischen Nachbehandlung war an der Elena-Klinik in Kassel erfolgt. Somit können für diese Patienten Aussagen über den endgültigen Erfolg der Elektrodenimplantation und die Auswahl des letztendlich effektivsten

¹Leadpoint Export Utility, Version 1.0.0.0©, Medtronic A/S, 2003.

Elektrodenpols sowie die Feineinstellung der Stimulationsparameter getroffen werden.

In den folgenden Abschnitten werden die zur Hypothesenprüfung erforderlichen Variablen im Einzelnen aufgeführt. Zusätzlich wurden weitere Parameter erhoben, die der Prüfung der Datenqualität und der internen Kontrolle dienten².

7.2.1. Planungsdaten und Messungen an CT/MRT

Folgende Variablen wurden zur Hypothesenprüfung aus der Planung an der Stealth Station[®] herangezogen:

Planungsdaten:

- *Funktionelle Koordinaten der Zielpunkte rechts und links*
- *Funktionelle Koordinaten der Entrypunkte der Trajektorie ins Gehirn*
- *Trajektorienwinkel in sagittaler (Abb. 7.1) und coronarer Ebene (Abb.7.2)*³
- *Länge der Trajektorie ab Durchtritt durch die Dura mater*

²Eine Auflistung dieser Variablen befindet sich im Anhang S.192

³Die Winkelberechnung wird im Kapitel mathematische Methoden erläutert, da Winkelangaben nur bei FramLink[®]5 angegeben sind.

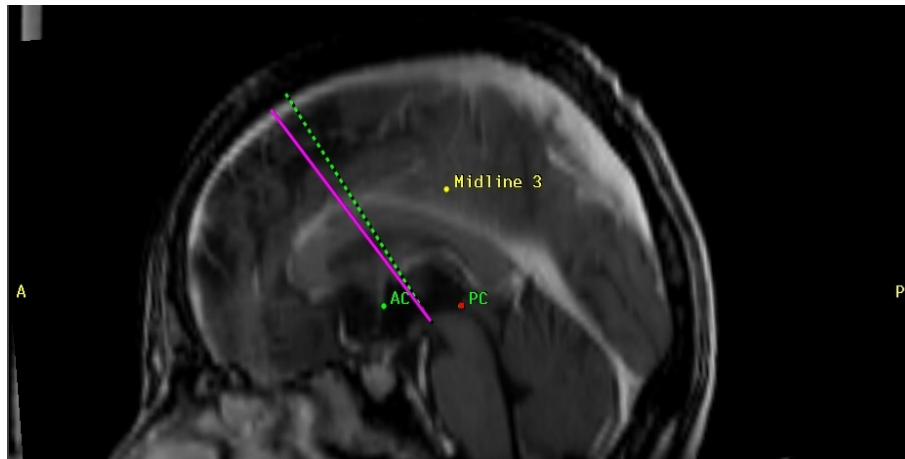


Abbildung 7.1.: Winkel der Trajektorien nach anterior in sagittaler Ansicht

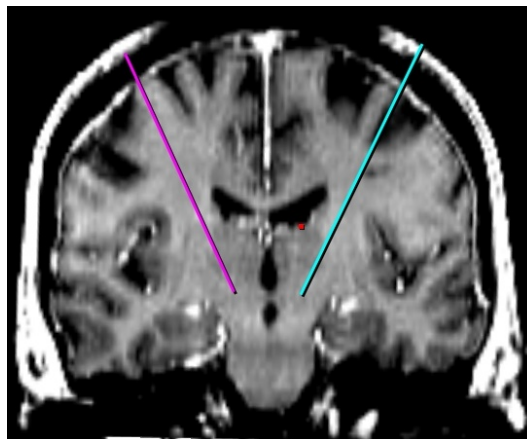


Abbildung 7.2.: Winkel der Trajektorie nach lateral in coronarer Ansicht

Anatomische Messungen:

- *Länge der Verbindungslinie zwischen der anterioren und posterioren Kommissur (AC-PC-Linie)*
- *Weite des 3. Ventrikels*

Zur Messung der Weite des 3. Ventrikels müssen Kontrast und Helligkeit standardisiert eingestellt werden, um die Grenzen des Ventrikels so genau wie möglich sichtbar und die Messungen vergleichbar zu machen (Ausgleich der Randartefakte). Das Bild wird vergrößert (von Stufe 3 auf 5). Aufgesucht wird die in der Breite größte Ausdehnung des 3. Ventrikels. Am coronaren Bild kann die Messung überprüft werden.

- *Breite und Länge des Gehirns*

Um die ungefähre Größe des individuellen Gehirns einschätzen zu können, wird die gesamte Breite und Länge des Gehirns in coronarer Ebene ausgemessen. Die Breite wird bestimmt auf der Höhe, in der der Thalamus in den Seitenventrikeln sichtbar wird, möglichst mittig und orthogonal. Auf derselben Höhe, im hinteren Drittel des Kopfes wird ebenso orthogonal die Breite gemessen, da hier die größte Ausdehnung vorliegt.

- *Atrophie*

Das Vorliegen einer Atrophie wird in einer Abstufung von „Es liegt keine Atrophie vor“ über „Es liegt eine beginnende Atrophie vor“ bis „Es liegt eine leichte Atrophie vor“ kodiert. Anhand folgender Kriterien wird eine beginnende Atrophie definiert: verbreiterte Sulci und leicht verbreiteter Subduralraum. Eine leichte Atrophie erfordert zusätzlich etwas erweiterte Ventrikel sowie einen verbreiterten Subduralraum.

Messungen an Kennstrukturen:

- *Abstand der Trajektorie zur Kranznaht*
- *Lateralität der Trajektorie in Bezug auf die Falx cerebri*

Gemessen wird in der Ebene, in der die Trajektorie nicht mehr gestrichelt, d.h. nicht projiziert, erscheint. Der Sinus sagittalis superior dient als Orientierung für die Mitte in coronarer Ansicht. Die Mitte der Falx ist im MRT (T1-gewichtet) sichtbar und ausgehend von ihr wird die Lateralität waagrecht nach rechts bzw. links bis zur Dura und dann bis zum Austritt der Trajektorie aus der Dura gemessen (siehe auch Abb. 7.2). Im Knochenfenster des CT wird in axialer Ansicht die Kranznaht rechts und links aufgesucht. Als Ausgangspunkt wird die Innenseite des Knochens in der Mitte der weißen Kranznaht herangezogen und von hier aus erfolgt die Messung im rechten Winkel zur Trajektorie ⁴ (Abb. 7.3).

7.2.2. Daten der Mikroableitung

Mithilfe der Leadpoint Export Utility ^{®5} konnten die Ableitungssignale postoperativ im offline Modus reevaluiert werden. Die Ableitungen wurden ohne Kenntnis der Operationsberichte ausgewertet, wurden also verblindet von den während der Operation für charakteristisch erkannten Signalen erneut beurteilt. Zur Auswertung wurde eine Amplitude/ Verstärkung (Gain) von 100 ($\mu\text{V}/\text{div}$) und eine Zeit/ Wellenlänge (Sweep) von 200 ($\mu\text{s}/\text{div}$) eingestellt und konnte zusätzlich zur besseren Übersicht bei Sweep 500 betrachtet werden. Die

⁴Eine Fehlerquelle ist hierbei, dass die Trajektorie in coronarer Ebene nur auf den Schädel projiziert wird, dass also die Höhe, auf der die Lateralität zur Kranznaht gemessen wurde, nicht standardisiert werden kann. Im 3D-Modell, an dem der Austritt aus dem Schädel dargestellt ist, lässt sich die Kranznaht aber nicht eindeutig erkennen.

⁵Leadpoint Export Utility [®], Version 1.0.0.0©, Medtronic, A/S 2003.

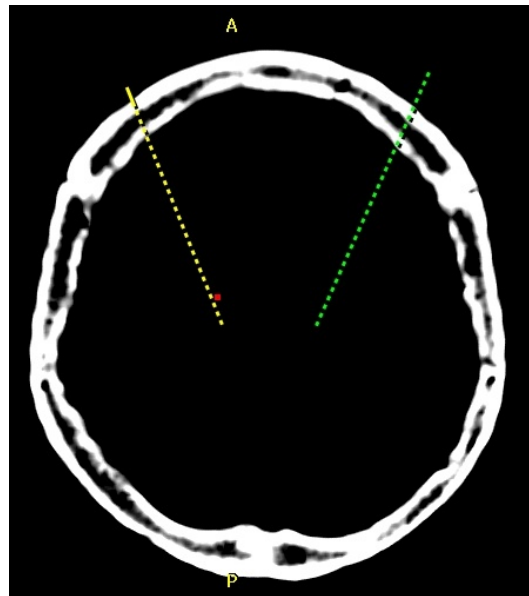


Abbildung 7.3.: Messung des Abstands der Trajektorien zur Kranznaht in axialer Ansicht

Ableitungen wurden über einen Zeitraum von zehn Sekunden aufgezeichnet. Aus technischen Gründen wurde auditiv keine zusätzliche Auswertung vorgenommen.

Als charakteristisch für den STN wurden ein Anstieg der Hintergrundaktivität sowie vermehrte Einzelspikes mit hoher bis sehr hoher Frequenz und ungleichmäßiger, aber hoher Amplitude (400–500 μV) [82] zugrunde gelegt [59]. Aufgrund der relativen Enthemmung des STN bei Dopaminentzug wurde eine Frequenz zwischen 30 und 50 Hz als STN-typisch gewertet [53]; siehe Abb. 6.11. Zum Teil konnten STN-Single-Cells und STN-Tremor-Cells von den STN-Multi-Cell-Signalen unterschieden werden. Folgende Variablen wurden kodiert:

Ableitungssignal

- *Beginn (als Abstand vom Zielpunkt in mm)*
- *Ende (als Abstand vom Zielpunkt in mm)*

- *Strecke (Länge des Signals in mm)*

Weiterhin wurde in den Ableitungen erkennbar, ob eine Trajektorienkorrektur stattgefunden hatte.

Trajektorienwechsel

- *Kein Wechsel: Verwendung des zentralen Trajektes*
- *Wechsel: Korrektur nach anterior, posterior, medial oder lateral*

7.2.3. Teststimulationsdaten

Um die intraoperative Teststimulation so gut wie möglich zu standardisieren, wird bei allen Patienten das gleiche Untersuchungs- und Dokumentations-Schema angewendet (siehe Abb. A.1 und A.2 im Anhang). Die Stimulationsfrequenz beträgt immer 130 Hz bei einer Pulsweite von 0,06 mSek. Die drei bis vier Stimulationspunkte werden individuell im Abschnitt der Ableitung des STN-Signals ausgewählt, wobei versucht wird, diesen Bereich möglichst breit abzudecken. Durch die Dokumentation der Stimulationspunkte als Variablen kann die Teststimulation in Bezug auf den elektrophysiologisch bestimmten STN analysiert werden.

Stimulationspunkte

- *Position A (in mm Abstand vom Zielpunkt)*
- *Position B (in mm Abstand vom Zielpunkt)*
- *Position C (in mm Abstand vom Zielpunkt)*

Stimulationseffekt Zur Festlegung des verwendeten Items des „Ortes mit dem besten Stimulationsergebnis“ waren die Bestimmung der Effekte auf die Einzelsymptome und die hierfür notwendigen Stimulations-Intensitäten

in mV erforderlich. An der Position, an der bei der geringsten Stromstärke das beste Ergebnis für alle Symptome erzielt werden konnte, wurde die Entfernung vom Zielpunkt mit dem besten Stimulationsergebnis festgelegt. Als Verbesserung wurde ein Plus in der Stimulationsdokumentation gewertet, wobei ein Plus jeweils eine Symptombesserung von 25% bedeutet. Bei einer Besserung von einem auf drei Plus-Zeichen wurden dementsprechend erst 75% als deutliche Wirkung interpretiert.

- *Position des besten Stimulationsergebnisses (in mm Abstand vom Zielpunkt)*

Als Effekte sind ebenso die aufgetretenen Nebenwirkungen zu werten.

- *Nebenwirkungen*
 - 0 = keine Nebenwirkungen
 - 1 = Augenbewegungen und Blickdeviationen
 - 2 = Dyskinesien Mund
 - 3 = Dyskinesien obere Extremitäten
 - 4 = Dyskinesien untere Extremitäten
 - 5 = Übelkeit
 - 6 = Verschlechterung von Symptomen
 - 7 = Parästhesien
 - 8 = Sprachstörungen
 - 9 = Luftnot
 - 10 = Mydriasis

Diese Nebenwirkungen wurden entsprechend der jeweiligen Stimulationsposition, in der sie aufgetreten waren, als Variable aufgenommen⁶.

⁶Die Voltstärke ist im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen besonders intraoperativ insofern von Relevanz, als diese indirekt auch die Entfernung von der gereizten Struktur

Um die Art der unterschiedlichen Nebenwirkungen zusammenzufassen, wurden folgende Kategorien gebildet. Wenn mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig aufgetreten waren, wurden diese in lokalisatorischen Gruppen zusammengefasst (detaillierte Gruppenbildung im Anhang A.4). Diese beziehen sich auf das auf S. 77 abgebildete Schema:

- *Gruppen*
 - Keine Nebenwirkungen
 - Korrekte Lage im STN: Dyskinesien der oberen und unteren Extremitäten
 - Kapselantwort (lateral des STN): Dyskinesien des Mundes, obere Extremitäten und Sprachstörung sowie gleichzeitige Blickdeviation
 - Lemniscus medialis (posterior und ventral) des STN: Parästhesien von Hand und Gesicht
 - Okulomotorische Fasern (medial des STN): Blickdeviation und Augenbewegungen mit z.T. gleichzeitiger Mydriasis
 - Sympathikusaktivierung (Vordergrenze STN): vegetative NW, Schwitzen, Flush, Mydriasis
 - Substantia nigra (ventrale Grenze): Reduktion des Rigors, aber verstärkte Akinese

angibt (je größer die Voltstärke, umso größer der stimulierte Bereich) [63]. Sie kann aber für die Fragestellungen dieser Arbeit vernachlässigt werden, da die Nebenwirkungen zur Einschätzung der Lage der Trajektorie zum STN zwar herangezogen werden können, mit einer Trajektorie aber keine dreidimensionale Lokalisation erfolgen kann.

Endgültige Elektrodenposition

Die endgültige Platzierung der Elektrodenspitze im Verhältnis zum geplanten Zielpunkt ist in die Auswertung eingegangen, da aufgrund des Aufbaus der verwendeten Elektroden, von der Elektrodenspitze ausgehend, die Entfernung aller vier Pole entlang dem Trajekt bestimmt werden kann ⁷.

- *Lage der Elektrodenspitze (in mm Abstand vom Zielpunkt)*

7.2.4. Allgemeine Patientendaten

Allgemeine Angaben über die Patienten, die sowohl zur Beschreibung des Patientenkollektivs als auch zur Diskussion herangezogen werden können, wurden den Akten entnommen. Als Grundlage hierfür dienten die präoperativen sowie, wenn vorhanden, die postoperativen Arztbriefe des vor- und weiterbehandelnden Neurologen. Außerdem wurden die Entlassungsbriefe der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Marburg verwendet. Als Variablen wurden aufgenommen:

Patientendaten

- *Alter zum Operationszeitpunkt*
- *Geschlecht*
- *Dauer der Erkrankung bis zum OP-Zeitpunkt*
- *Nebendiagnosen (als ICD-10)*
- *Postoperative psychische Veränderungen (Psychose, Depression)*

⁷Die endgültige Elektrodenposition ist nicht in allen Fällen im Stimulationsprotokoll dokumentiert worden.

Die Operationsberichte wurden zur Vervollständigung fehlender Angaben in den anderen Quellen auf folgende Parameter hin untersucht:

Ergänzende Daten aus den OP-Berichten

- *Beginn des Ableitungssignals*
- *Ende des Ableitungssignals*
- *Anzahl der verwendeten Trajektorien/Trajektorienwechsel*
- *Bereich der Teststimulation*
- *Nebenwirkungen*

7.2.5. Daten zum längerfristigen Operationserfolg

Für die Patienten, die in der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel betreut wurden, war dort eine Dokumentation der prä- und postoperativen motorischen Parameter erfolgt. Diese wurden zur Beurteilung des längerfristigen OP-Ergebnisses herangezogen.

Motorische Untersuchung

- *Präoperativer UPDRS-Motorscore im medikamentösen Off*
- *Verbesserung präoperativ im L-Dopa-Test in Prozent*
- *UPDRS-Motorscore unter Stimulation im medikamentösen Off (1 Jahr postoperativ)*
- *Verwendete Stimulationspole*

Die Stimulationspole sind von 0 bis 7 durchnummeriert, wobei rechts oder links beim tiefsten Pol begonnen und dann bis auf die andere Seite weitergezählt wird. Die tiefsten Pole entsprechen somit den Polen 0 und 7, die obersten den Polen 3 und 4. Zur Vereinfachung wurden als Variablen

die Pole für rechts und links unterschieden und jeweils von 0 bis 3 bezeichnet. Da teilweise mehrere Pole gleichzeitig stimuliert wurden, wird in der Auswertung nach der Verwendung der oberen und unteren Pole unterschieden.

8. Statistische und mathematische Methoden

Sämtliche statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS in der Version 11.0.4 [1] vorgenommen. Zur Prüfung der Unterschiedshypothesen wurden t-Tests bei zwei Stichproben bzw. Varianzanalysen bei multiplen Mittelwertsvergleichen eingesetzt. Für Zusammenhangshypothesen wurden Korrelationskoeffizienten berechnet (je nach Datenniveau Pearson Produkt-Moment-Koeffizienten, bzw. die Koeffizienten Kendalls Tau oder Spearmans Rho oder Kontingenzkoeffizienten). Multiple Regressionsanalysen wurden eingesetzt um komplexe Beziehungen zwischen den anatomischen Bedingungen (als Prädiktoren) und den Operationsvariablen (als Kriterien) zu untersuchen. Zum Mittelwertsvergleich der ermittelten Zielpunkt-Koordinaten mit den standardisierten Atlaskoordinaten musste eine statistische Fehlereinschätzung vorgenommen werden. Als Prüfverfahren für diese quantitative Variable wird der Vergleich des Mittelwertes einer Stichprobe mit dem Mittelwert einer fiktiven Grundgesamtheit (in diesem Fall das Kollektiv, das zur Ermittlung der Atlaswerte geführt hat) herangezogen.

Für die Konfidenzintervalle gilt die Formel: $\bar{x} \pm \frac{1,96 \times s}{\sqrt{n}}$

Die statistischen Signifikanzprüfungen erfolgten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

¹ \bar{x} beinhaltet den errechneten Mittelwert des vorliegenden Patientenkollektivs. 1,96 ist die Fehlerkonstante, s die Standardabweichung und n die Anzahl der Patienten.

Die mathematische Ermittlung der Winkel, die nicht durch FrameLink®⁴ angegeben wurden, erfolgte anhand der Trajektorien im funktionellen Koordinatensystem, das durch die AC-PC-Linie definiert ist. Die Trajektorie wird durch zwei Punkte mit funktionellen Koordinaten eindeutig angegeben. Sie kann somit als lineare Funktion betrachtet werden und enthält eine Proportionalitätskonstante, d.h. die Steigung des Graphen. Die Koordinaten liefern den Entrypunkt und den Zielpunkt. In der sagittalen Ebene werden die Punkte durch die Koordinaten z und y , in der coronaren durch z und x definiert, es muss also jeweils nur ein zweidimensionales System betrachtet werden. Das Steigungsdreieck der Funktion bildet ein rechtwinkliges Dreieck mit den Seiten a , b , c und den Winkeln α , β , γ . Da die Trajektorie der Hypotenuse entspricht, enthält der Winkel α die Informationen über die Ausrichtung der Trajektorie. Die Berechnung des Winkels kann also über die Umkehrfunktion des Tangens der Steigung ermittelt werden. Bezeichnet man die Koordinaten des Entrypunktes als z_1, y_1, x_1 und die Koordinaten des Zielpunktes als z_2, y_2, x_2 , ergibt sich folgende Winkelberechnung:

In sagittaler Ansicht (Winkel nach anterior) $\alpha = \arctan((z_1 - z_2)/(y_1 - y_2))$

In coronarer Ansicht (Winkel nach lateral) $\alpha = \arctan((z_1 - z_2)/(x_1 - x_2))$

Die mit FrameLink®⁵ vom Computer berechneten Werte für den coronaren Winkel entsprechen dem Winkel β , dieser wird wie folgt berechnet:

In coronarer Ansicht (Winkel nach medial) $\beta = \arctan((x_1 - x_2)/(z_1 - z_2))$

Teil IV.

Ergebnisse

9. Allgemeine Messungen

9.1. Gehirngröße

Zur Größe des Gehirns wurden als Mittelwerte für die Breite 134,25 mm (SD: 5,10) und die Länge 166,53 mm (SD: 8,30) errechnet. Die geschlechtsspezifische Analyse bezüglich der Gehirngröße ergab eine mittlere Breite von 131,67 mm (SD: 4,80) und eine mittlere Länge von 161,24 mm (SD: 7,63) bei weiblichen Patienten sowie eine Breite von 135,74 mm (SD: 4,73) und eine Länge von 169,57 mm (SD: 7,09) für männliche Patienten. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Gehirnlänge ist hoch signifikant ($p = .000$, t-Test), auch die geschlechtsspezifischen Abweichungen in der Breite erreichen Signifikanz ($p = .005$).

9.2. Weite des 3. Ventrikels

Bezüglich des 3. Ventrikels wurde als mittlere Breite 6,22 mm (SD: 2,39) bei einem Minimum von 1,9 mm und einem Maximum von 13,4 mm gemessen. Auch hierbei lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisen, da bei Frauen die Spannweite nur von 2,7 mm bis 9,7 mm reicht, die Extremwerte also von Männern gebildet werden. Bei Frauen liegt die mittlere Breite des 3. Ventrikels somit bei 5,9 mm (SD: 2,05), im Gegensatz zu 6,4 mm (SD: 2,58) bei Männern. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern werden nicht signifi-

kant ($p=.483$). Zu beachten ist, dass nur 19 Frauen, aber 33 Männer untersucht wurden.

Die Ventrikelweite korreliert mit der Breite des Gehirns ($r=.446$).

9.3. AC-PC-Linie

Die mittlere Länge der AC-PC-Linie ist 24,73 mm (SD: 1,21). Die Länge bei Frauen beträgt im Durchschnitt 23,98 mm (SD: 1,18) und bei Männern 25,16 mm (SD: 1,02). Dieser Unterschied wird im t-Test signifikant ($p=.000$). Es konnte festgestellt werden, dass die Länge der AC-PC-Linie mit der Länge des Gehirns ($r=.556$), mit der Weite des 3. Ventrikels ($r=.438$) und auch etwas schwächer mit der Breite des Gehirns ($r=.275$) korreliert.

9.4. Trajektorienlänge

Die Länge der Trajektorie vom Trepanationspunkt zum Zielpunkt kann ebenfalls als Hinweis auf die Gehirngröße angesehen werden, da sie hoch mit der Breite ($r=.414$, bzw. $r=.364$), aber auch mit der Länge ($r=.286$, bzw. $r=.372$) und mit der AC-PC-Linie ($r=.409$ bzw. $r=.339$) korreliert. Die Trajektorie ist rechts im Mittel 74,1 mm (SD: 3,67) und links 73,67 mm (SD: 3,59) lang.

9.5. Atrophie

Bei 25 Patienten konnte eine beginnende allgemeine Hirnatrophie festgestellt werden, bei 10 Patienten hingegen eine etwas ausgeprägtere. Keine Atrophie wurde bei 17 Patienten beobachtet. Dies entspricht folgenden Prozentsätzen:

32,7 % ohne allgemeine Hirnatrophie

48,1% mit beginnender Atrophie

19,2 % mit leichter Atrophie

In unserem Kollektiv zeigten sich folgende Zusammenhänge zwischen dem Alter des Patienten, seiner Erkrankungsdauer und dem individuellen Grad der Atrophie. Da die Atrophie nur im Ordinaldatenniveau mit vielen verbundenen Rängen vorliegt, wurde zur Berechnung der Korrelation Kendalls Tau verwendet. Die Dauer der Erkrankung hängt nicht mit dem Vorliegen einer Atrophie zusammen ($\tau=.071$), dagegen korreliert das Alter des Patienten mit dem Grad der Atrophie ($\tau=.281$).

9.6. Alter und Erkrankungsdauer

Das Alter zum Operationszeitpunkt und die Erkrankungsdauer bei Männern und Frauen weichen nicht signifikant voneinander ab (t-Test für Alter zum OP-Zeitpunkt: $p=.659$, t-Test für Erkrankungsdauer: $p=.386$). Für das Durchschnittsalter ergibt sich ein Mittelwert von 60,46 (SD: 8,52) Jahren (Abb. 9.1).

Die Erkrankungsdauer zum Operationszeitpunkt liegt im Mittel bei 15,98 (SD: 6,05) Jahren. Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der Dauer der Erkrankung ($r=.179$) (Abb. 9.2).

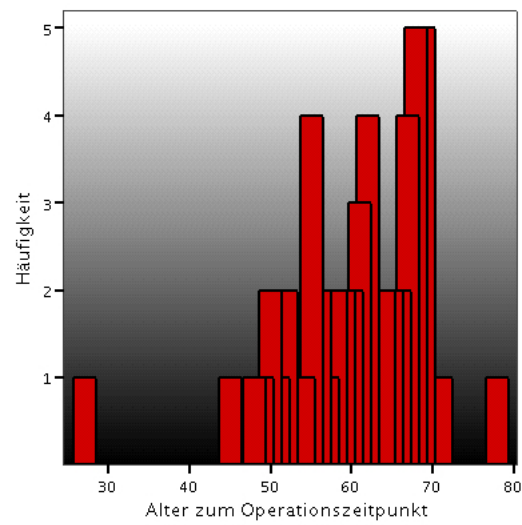


Abbildung 9.1.: Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv

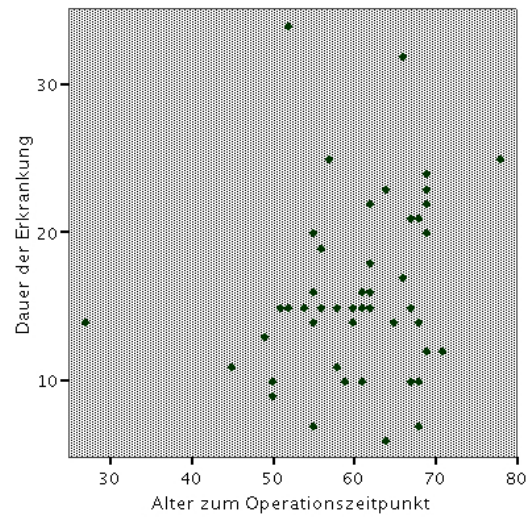


Abbildung 9.2.: Korrelation des Alters zum Operationszeitpunkt mit der Dauer der Erkrankung

10. Lokalisation der funktionellen Koordinaten des STN

Zu Hypothese 1: Die Lokalisation des STN mit den Atlaskoordinaten (x: 12 bzw. -12, y: -2, z: -4) weicht in jeder Dimension signifikant von den gemittelten Ziel-Koordinaten in diesem Patientenkollektiv ab, die anhand der MRT-Bildgebung (T2-Wichtung) angepasst wurden.

10.1. Die funktionellen Koordinaten

Um die Mittelwerte der Koordinaten der im vorliegenden Patientenkollektiv geplanten Zielpunkte zu errechnen, müssen diejenigen Patienten herausgenommen werden, bei denen noch die standardisierten Atlaskoordinaten verwendet wurden. Bei diesen war also der STN noch nicht individuell bestimmt worden. Dies war bei den ersten sechs Patienten nach Einführung von FrameLink®⁴ der Fall. Die Daten der übrigen 46 Patienten ergaben für die einzelnen Koordinaten die Mittelwerte, die in Tabelle 10.1 aufgelistet sind.

10.1.1. Lateralität

Die Lateralität wird durch die x-Koordinate im funktionellen Koordinatensystem repräsentiert, bei dem der Ursprung durch den Mittkommissuralen Punkt gebildet wird (Abb.10.1). Um die statistisch signifikante Abweichung der Late-

Tabelle 10.1.: Kennwerte der funktionellen Koordinaten

Variable	N	Range	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
StnXre	46	4,76	8,64	13,40	11,09	1,16
StnYre	46	7,38	-6,34	1,04	-2,55	1,35
StnZre	46	9,97	-9,08	,89	-4,16	1,75
StnXli	46	4,74	-13,40	-8,66	-11,17	1,15
StnYli	46	6,48	-6,11	,37	-2,65	1,16
StnZli	46	7,29	-8,30	-1,01	-4,14	1,43

ralitätswerte des vorliegenden Patientenkollektives von dem früher angenommenen Lateralitätswert von 12 bzw. -12 [87] zu prüfen, wurde eine statistische Fehlerschätzung vorgenommen. Für die im Patientenkollektiv gefundenen Mittelwerte sind folgende Konfidenzintervalle gültig:

für rechts: 11,42 bis 10,75

für links: -11,61 bis -10,72

Die Werte der Atlaskoordinaten 12 mm bzw. -12 mm lateral der AC-PC-Linie liegen nicht in diesen errechneten Konfidenzintervallen. Die Mittelwerte der x-Koordinaten des vorliegenden Patientenkollektivs weichen sowohl rechts (11,09 mm) als auch links (-11,17 mm) signifikant von den Atlaskoordinaten ab. Somit entsprechen die Atlaskoordinaten für die Lateralität nicht dem Zielpunkt zur Elektrodenplatzierung nach einer Korrektur unter Betrachtung des MRT.

Korreliert man die funktionellen x-Koordinaten der rechten mit der linken Seite, ergibt sich eine hohe Übereinstimmung ($r=-.645$, $p=.000$). Dies belegt die große Symmetrie, die bei der Festlegung der Zielpunkte für rechts und links angestrebt wurde.

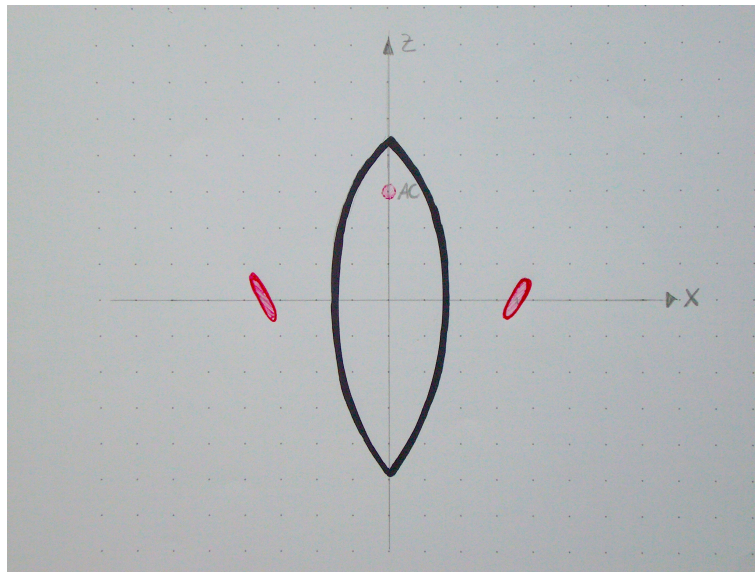


Abbildung 10.1.: Funktionelles Koordinatensystem, ausgehend vom mittkommissuralen Punkt (MCP) in coronarer Ansicht (STN rot, 3. Ventrikel schwarz skizziert)

10.1.2. Lokalisation in y- und z-Ebene

Ausgehend vom MCP als Ursprung des funktionellen Koordinatensystems, kann weiterhin die Wahl des Zielpunktes nach posterior (y-Ebene) und ventral (z-Ebene) betrachtet werden. Die y-Koordinate gibt somit den Abstand vom MCP nach caudal bzw. posterior, die z-Koordinate nach ventral, also nach unterhalb des MCP, an (siehe Abb. 10.2).

Die Fehlereinschätzung kann ebenso für die Werte der y- und z-Koordinaten angewendet werden, wobei die Angaben von 2 mm posterior des MCP und 4 mm ventral des MCP, die als Standardkoordinaten verwendet werden, nur als Richtwerte dienen. Für die ermittelten y- und z-Koordinaten gelten folgende Konfidenzintervalle:

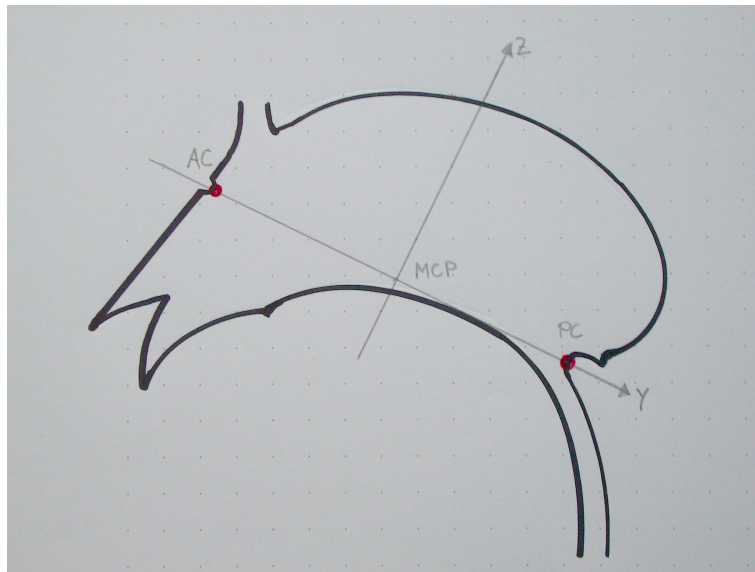


Abbildung 10.2.: Funktionelles Koordinatensystem, ausgehend vom mittkommissuralen Punkt (MCP) in sagittaler Ansicht auf den 3. Ventrikel (schwarz)

y: rechts: -2,17 bis -2,94
links: -2,31 bis -2,98

z: rechts: -3,66 bis -4,67
links: -3,73 bis -4,55

Die y-Koordinaten des vorliegenden Kollektives sind signifikant von der Standardkoordinate abweichend, da -2 mm nicht in diesem Intervall liegt. Dagegen können die z-Koordinaten nicht als signifikant abweichend eingestuft werden; -4 mm ist in dem errechneten Intervall eingeschlossen.

Nach der Durchführung dieses Mittelwertvergleichs, kann die Hypothese, dass die Koordinaten in dieser Stichprobe von den standardisierten Atlaskoordina-

ten abweichen, mit einer Einschränkung für die z-Koordinate, angenommen werden. Die Lateralität weicht signifikant von den Atlaskoordinaten ab.

10.2. Auswirkungen anatomischer Gegebenheiten auf die Lokalisation des STN

Der Einfluss folgender Parameter auf die Koordinaten des STN soll näher untersucht werden:

1. Weite des 3. Ventrikels
2. Breite und Länge des Gehirns
3. Länge der AC-PC-Linie
4. Geschlecht

Die Interkorrelationstabelle 10.2 gibt einen Überblick über die errechneten Zusammenhänge. Auch in diese Analyse gehen die 46 Patienten mit individuell bestimmten Koordinaten ein.

Aus der Korrelation der Parameter ergeben sich Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lateralität, d.h. der funktionellen x-Koordinate rechts und links mit der Breite des 3. Ventrikels, und der Länge und der Breite des Gehirns. Die Länge der AC-PC-Linie korreliert lediglich links signifikant. Für die y-Koordinaten besteht rechts ein signifikanter Zusammenhang mit der Länge und links mit der Breite des Gehirns. Ein Einfluss der Gehirnlänge auch auf die y-Koordinate links ist zwar nahe liegend, er wird jedoch nicht signifikant. Auf die z-Koordinaten können keine Auswirkungen anatomischer Bedingungen nachgewiesen werden. Eine signifikante Korrelation der z-Koordinate mit dem Geschlecht erscheint in diesem Zusammenhang

Tabelle 10.2.: Interkorrelationstabelle der Koordinaten und der anatomischen Parameter

	StnXre	StnXli	StnYre	StnYli	StnZre	StnZli
3. Ventrikel	.401(**)	-.351 (*)	.035	-.047	.009	-.042
Breite	.300(*)	-.435(**)	-.187	-.300(*)	-.015	.133
Länge	.361(*)	-.322 (*)	.327(*)	.277	-.061	-.069
AC-PC	.176	-.318 (*)	-.010	-.020	-.126	-.061
Geschlecht	.008	-.272	.016	.012	-.336 (*)	-.191

eher zufällig.

Um diese Zusammenhänge näher zu untersuchen, wurden multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei dienen die anatomischen Parameter als Prädiktoren und die Koordinaten jeweils als Kriterium. Es zeigen sich nur geringe systematische Tendenzen.

- Für die x-Koordinate gilt: Rechts übt sowohl die Ventrikelweite (Beta=.349, $p=.013$) als auch die Länge des Gehirns (Beta=.301, $p=.030$) signifikanten Einfluss aus. Links hingegen ergibt sich nur die Breite als Vorhersageparameter (Beta=-.435, $p=.003$). Wie die multiple Regression zeigt, lässt sich die Wahl der x-Koordinate mit den anatomischen Bedingungen rechts zu 31% ($R=.555$, $R\text{ Square}=.308$) und links zu 25% ($R=.504$, $R\text{ Square}=.254$) vorhersagen.
- Für die y-Koordinate gilt: Insgesamt wird durch die multiple Regression ein Aufklärungsgrad der Varianz von rechts 28% ($R=.525$, $R\text{ Square}=.275$) und links 27% ($R=.522$, $R\text{ Square}=.272$) erreicht. Das höchste Beta-Gewicht erreicht rechts die Länge des Gehirns (Beta=.327, $p=.026$). Links kommt

wiederum die Breite als Einflussfaktor ($\text{Beta} = -.378$, $p = .009$), aber zusätzlich auch die Länge ($\text{Beta} = .359$, $p = .013$) infrage.

- Am wenigsten genau sind die Vorhersagen zur Wahl der z-Koordinate. Lediglich 2% ($R = .151$, $R^2 = .023$) der Varianz rechts und 4% ($R = .209$, $R^2 = .044$) links werden insgesamt durch die anatomischen Verhältnisse beeinflusst.

Da durch eine einfache Korrelation keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen dem dichotomen Merkmal Geschlecht (weiblich=1, männlich=2) und der Wahl der Koordinaten festgestellt werden konnte, ist auch ein Einfluss dieses Parameters in einer Regression nicht zu erwarten.

11. Funktion und Nutzen der intraoperativen elektrophysiologischen Ableitung

Zu Hypothese 2: Die präoperative kernspintomographische Zielpunktplanung ist anatomisch so akkurat, dass mittels intraoperativer Mikroableitung der zentralen Elektrode der STN elektrophysiologisch aufgefunden werden kann. Ein Wechsel der Trajektorie macht ein Auffinden des charakteristischen Ableitungssignals nicht wahrscheinlicher.

Die Angaben zur Prüfung der Hypothese 2 wurden in 41 Fällen aus den Ableitungen entnommen und, falls diese nicht vorlagen, durch die Operationsberichte (9 Fälle beidseits sowie einmal die rechte und einmal die linke Seite) ergänzt. Die zentrale Ableitung war rechts in 41 und links in 38 Fällen erfolgreich. In 9 von 50 Fällen rechts und 11 von 49 Fällen links konnte in der Ableitung mittels zentralem Trajekt kein STN-Signal erkannt werden. Daher stellt sich die Frage, ob in diesen Fällen mit einem anderen Trajekt ein Signal abgeleitet werden konnte.

11.1. Anzahl der Trajektorienwechsel

Als erster Analyseschritt wurde bestimmt, wie oft ein Wechsel von der zentralen Trajektorie auf eine andere Trajektorie für rechts und links erfolgt war. Es ging ein Kollektiv von rechts 51 und links 52 Patienten in die Analyse ein, da auch bei den Patienten ohne Angaben über die Ableitungen aus den Sti-

mulationsprotokollen (bis auf einen Fall rechts) ersehen werden konnte, ob ein Wechsel stattgefunden hatte.

Eine Anpassung der Trajektorie nach medial erfolgte rechts in 5 und links in 4 Fällen. Rechts wurde nach lateral 2-mal, nach anterior einmal und keinmal nach posterior korrigiert. Links wurde keine weitere Trajektorie anterior, posterior oder lateral getestet. In nur einem Fall ist für rechts die Ableitung aus insgesamt 3 Trajektorien mit Korrektur nach medial und posterior dokumentiert. Es wurden also von 103 Elektroden insgesamt nur 13 Anpassungen der Trajektorien vorgenommen.

11.2. Erfolg des Trajektorienwechsels

Rechts führte der Trajektorienwechsel 7-mal dazu, dass ein charakteristisches Signal abgeleitet werden konnte. 2-mal wurde trotz des Wechsels kein STN-Signal abgeleitet. In weiteren 7 Fällen wurde, obwohl kein STN-Signal abgeleitet werden konnte, keine weitere Trajektorie getestet.¹ Um den Zusammenhang zwischen einem Wechsel der Trajektorie und dem Erfolg der Ableitung statistisch zu prüfen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Da der ermittelte Chi-Quadrat-Wert keine Signifikanz erreicht, besteht keine Abhängigkeit zwischen dem Wechsel der Trajektorie und dem Auffinden eines Ableitungssignals (Chi-Square=.133 nicht signifikant, Kontingenz (Phi)-Koeffizient:.051). Das Ergebnis des Tests zeigt also, dass durch einen Trajektorienwechsel ein größerer Erfolg (definiert als Auffinden des STN anhand der Ableitung) nicht sicher vorausgesagt werden kann.

Für einen Wechsel der Trajektorie nach medial links ergibt sich derselbe Zusammenhang. 2-mal führte der Trajektorienwechsel zu einer STN-Ableitung,

¹Die Tabellen zum Erfolg der Ableitung in Bezug auf den Wechsel der Trajektorie befinden im Anhang Abb. A.1 und Abb. A.2.

11. Funktion und Nutzen der intraoperativen elektrophysiologischen Ableitung

einmal blieb der Wechsel erfolglos. In 10 Fällen allerdings wurde trotz erfolgloser Ableitung keine weitere Trajektorie getestet (Person Chi-Square: .217 nicht signifikant, Kontingenz (Phi-) Koeffizient: .006).

Somit bot die zentrale Trajektorie rechts in 34 von 50 Fällen (68%), links in 36 von 49 Fällen (74%) ein ausreichend gutes Ableitungssignal, um die Punkte für die Teststimulation festlegen zu können. Damit konnte bestätigt werden, dass der STN mittels Ableitung des zentralen Trajektes in den meisten Fällen aufgefunden werden kann, d.h., dass die anatomische Bestimmung mittels MRT erfolgreich war.

Während einer Operation unterliegt die Entscheidung über die Ableitung eines weiteren Trajektes allerdings dem Operateur oder dem untersuchenden Neurologen individuell unter Berücksichtigung der etwaigen Nebenwirkungen und Ableitebedingungen. Ein solches Vorgehen wird dadurch bestätigt, dass in mehreren Einzelfällen durch den Wechsel vor allem nach medial ein STN-Signal aufgefunden werden konnte. Eine Einzelwirkung kann allerdings statistisch nicht geprüft werden. Deskriptiv lässt sich dies jedoch aus den nach Wechselrichtung differenzierten Ableitungserfolgen (Tabelle A.1 im Anhang) ablesen.

12. Intraoperative STN-Lokalisation mittels elektrophysiologischer Ableitung

Zu Hypothese 3 Ein positiver klinischer Effekt auf die Symptome Rigor, Tremor und Akinese durch Stimulation ist nicht auf das Areal beschränkt, in dem ein charakteristisches STN-Signal abgeleitet werden konnte. Zur Prüfung ist zuerst die Analyse der elektrophysiologischen Bestimmung *der Ausdehnung* des STN erforderlich. Erst danach können die Ergebnisse der Teststimulation hierzu in Beziehung gesetzt werden.¹

12.1. Präoperativ geplanter Zielpunkt versus intraoperative Zielpunkt- Lokalisation

12.1.1. Intraoperative Mikroableitungen

Beginn und Ende des charakteristischen Ableitungssignals für den STN wurden mit der LeadPoint Export Utility® im Offline-Modus ausgewertet. In 41 Fällen lagen die originalen Ableitungen vor, von diesen war in einem Fall die

¹Es ist anzumerken, dass sich anhand der Ableitung einer einzelnen Trajektorie keine Rückschlüsse auf die räumliche Orientierung des STN ziehen lassen. Die Aussage der Ableitung beinhaltet lediglich, ob die Elektrode tatsächlich im STN zu liegen gekommen ist und wie groß der Bereich ist, in dem der STN durch den Elektrodenverlauf erreicht wurde. Darüber hinaus konnten Signale nur bis 1 bis 2 mm über den errechneten Zielpunkt hinaus abgeleitet werden, da bis hierhin der „Probe-eye-Modus“ reicht. In einigen Fällen ergibt sich somit das Problem, dass das ventrale Ende des STN nicht erreicht wird.

12. Intraoperative STN-Lokalisation mittels elektrophysiologischer Ableitung

Ableitung rechts und in einem Fall links nicht gespeichert. Die Daten wurden für die Patienten, deren intraoperative Daten nicht erneut ausgewertet werden konnten, durch die Angaben zu Beginn und Ende des Ableitungssignals aus den Operationsberichten ergänzt. Von zwei Patienten waren gar keine Angaben zu den Ableitungen dokumentiert; von einem weiteren Patienten lagen nur für rechts Angaben vor. Somit konnte ein Kollektiv von 50 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Von diesen konnte bei einer Anzahl von 9 Patienten rechts und 11 Patienten links durch die Ableitung in einem Trajekt intraoperativ kein STN-Signal aufgefunden werden.

Für den Beginn und das Ende des Ableitungssignals, die den Ein- und Austritt aus dem STN widerspiegeln, wurden folgende Mittelwerte errechnet:

rechts Beginn: -4,26 mm (SD=2,15) vor dem Zielpunkt

rechts Ende: -0,65 mm (SD=1,62) vor dem Zielpunkt

links Beginn: -3,76 mm (SD=1,73) vor dem Zielpunkt

links Ende: -0,42 mm (SD=1,92) vor dem Zielpunkt

Es ist ersichtlich, dass der Wert für das Ende des Ableitungssignals im Mittel oberhalb des geplanten Zielpunktes gefunden wurde. In Abb. 12.1 und Abb. 12.2 ist die Verteilung der Häufigkeiten graphisch dargestellt. Man erkennt eine relativ gute Normalverteilung der Abstände vom Zielpunkt bei Beginn und Ende des Ableitungssignals.

Die Strecke, auf der ein charakteristisches Signal für den STN abgeleitet werden konnte, reichte von 0,5 mm bis 8 mm und war im Mittel rechts 4,16 mm (SD: 1,78) und links 3,84 mm (SD: 1,81) lang.

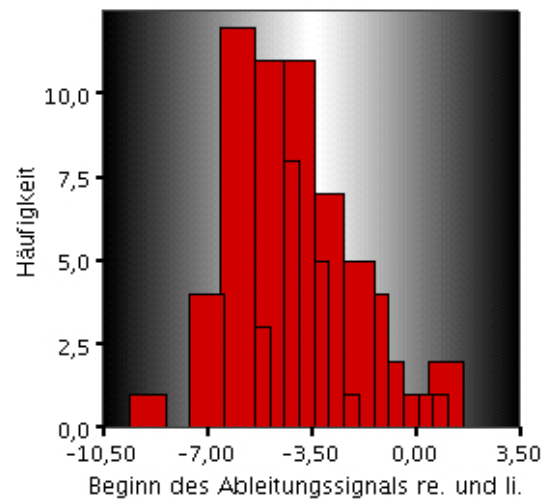


Abbildung 12.1.: Häufigkeiten des Abstandes vom Zielpunkt bei Beginn des Ableitungssignals für rechts und links zusammengefasst

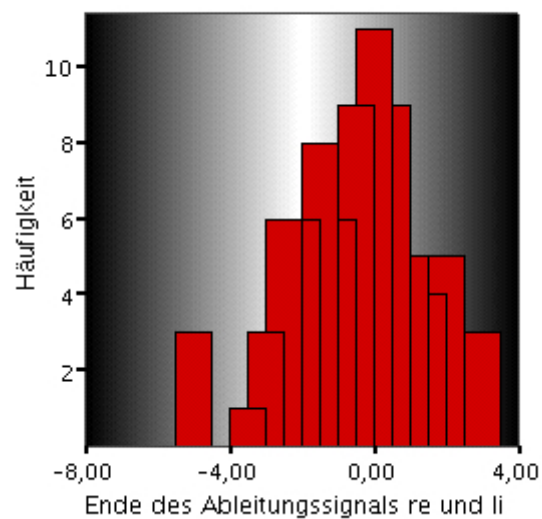


Abbildung 12.2.: Häufigkeiten des Abstandes vom Zielpunkt bei Ende des Ableitungssignals für rechts und links zusammengefasst

12.1.2. Teststimulation

Der Abstand vom Zielpunkt, an dem mittels Teststimulation die besten Ergebnisse im Sinne einer Symptomreduktion erreicht wurden, wurde anhand Angaben in den Stimulationsprotokollen festgelegt. Er wurde definiert als die Entfernung vom Zielpunkt, an der durch Stimulation mit der geringsten Voltstärke die besten klinischen Effekte auf Rigor und Akinese sowie, falls vorhanden, auf den Tremor erreicht werden konnten. Insgesamt war dieser Punkt bei 47 Patienten des Kollektives in den Akten dokumentiert.

Er liegt im Mittel:

rechts: bei -2,58 mm (SD=2,12) vor dem Zielpunkt

links: bei -2,69 mm (SD=1,96) vor dem Zielpunkt

12.1.3. Elektrodenpitze

Nicht von allen Patienten war die Dokumentation der Platzierung der Elektrodenpitze vorgenommen worden. Die rechts 32 und links 27 vorhandenen Angaben sollen in die Auswertung mit einfließen.

Die Elektrodenpitze liegt gemittelt:

rechts: bei +1,16 mm (SD=1,58) tiefer als der Zielpunkt

links: bei +1,11 mm (SD=1,51) tiefer als der Zielpunkt

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ausdehnung des STN, wie sie durch Beginn und Ende des Ableitungssignals festgestellt wurde, im Verhältnis zum geplanten Zielpunkt (der dem Nullpunkt auf der y-Achse entspricht). Dies ist durch die Boxplots in den Spalten 1 und 2 dargestellt. Spalte 3 enthält die Lokalisation des besten Simulationsergebnisses in Relation zur gefundenen Ausdehnung des STN. Intraoperativ folgt aus diesen Daten die Festlegung der Plat-

12. Intraoperative STN-Lokalisation mittels elektrophysiologischer Ableitung

zierung der Elektrodenspitze. Dies ist in Spalte 4 abgebildet. Abb.12.3 zeigt die Verhältnisse auf der rechten Seite, Abb. 12.4 die auf der linken Seite (+ und o stellen Ausreißer dar).

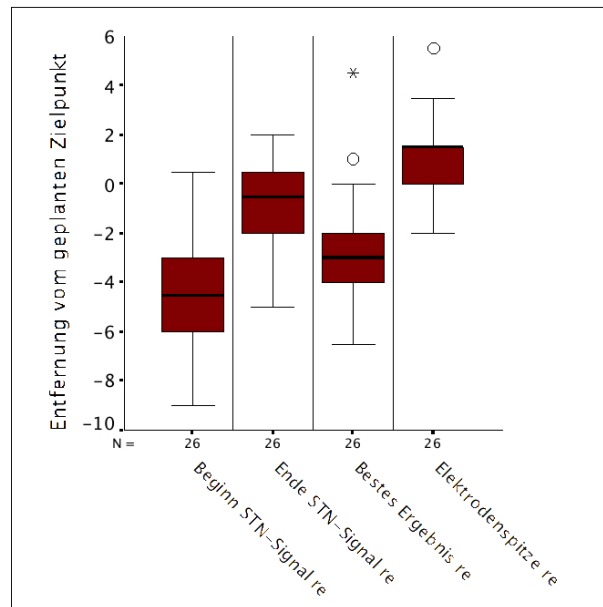


Abbildung 12.3.: Lokalisation von Ableitungsbeginn und -ende, vom bestem Stimulationsergebnis und von der Platzierung der Elektrodenspitze rechts

Die Analyse des Mittelwertes der Differenz der Position der Elektrodenspitze zum Ende des Ableitungssignals ergibt für rechts einen Mittelwert von -1,82 mm (SD: 1,59) sowie für links einen Mittelwert von -1,63 mm (SD: 1,22). Für die meisten Personen wurde die Spitze der Elektrode 1,5 mm unterhalb des Endes des Ableitungssignals platziert. Dies entspricht dem Median der Werte. Somit kam der unterste Elektrodenpol vermutlich genau am unteren Ende des STN zu liegen. Dies wurde an einem Kollektiv von rechts 27 und links 23 Personen gezeigt.

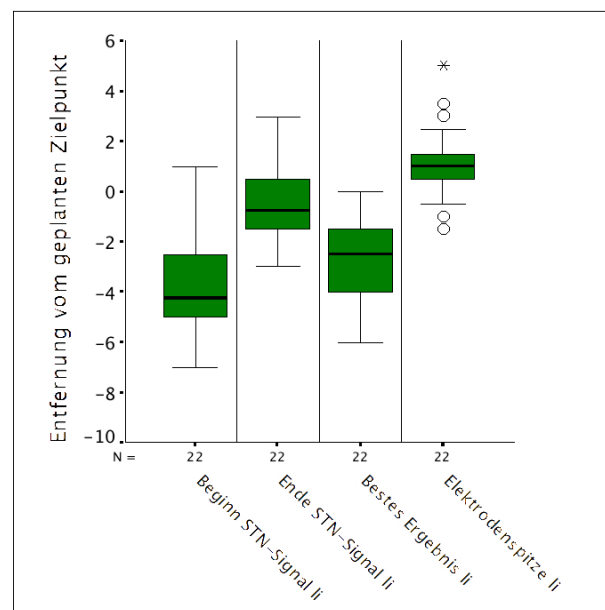


Abbildung 12.4.: Lokalisation von Ableitungsbeginn und -ende, vom bestem Stimulationsergebnis und von der Platzierung der Elektrodenpitze links

Zusammenhang von Endpunkt des Ableitungssignals, bestem Stimulationsergebnis und Lage der Elektrodenpitze

Das Ende des STN-typischen Signals in der Ableitung korreliert mit der Stelle des besten Stimulationsergebnisses rechts nicht signifikant ($r=.325$) und links signifikant ($r=.415$) Abb. 12.1.3 und 12.1.3. Das heißt, das sich im Kollektiv nachweisen lässt, dass der Ort des besten Stimulationsergebnisses erreicht wird bevor, das Ableitungssignal das Ende des STN anzeigt.

Die Festlegung der Platzierung der Elektrodenpitze orientiert sich sowohl am Ende des Ableitungssignals (Korrelation rechts $r=.568$ und links $r=.706$) als auch am Ort des besten Stimulationsergebnisses (Korrelation re: $r=.596$, li $r=.652$). Hier werden beide Korrelationen signifikant (Abb. 12.1.3 und Abb. 12.1.3).

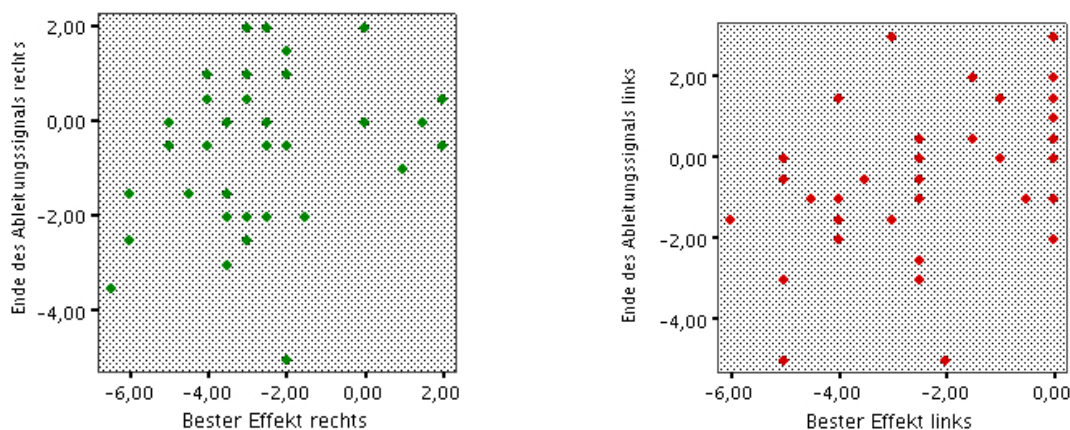


Abbildung 12.5.: Korrelation des Endes des Ableitungssignals und des Ortes mit dem besten Stimulationseffekt rechts und links

Bezüglich der zu untersuchenden Hypothese ergibt sich also für das Gesamtkollektiv, dass der Ort mit dem besten Stimulationseffekt auf die Symptome

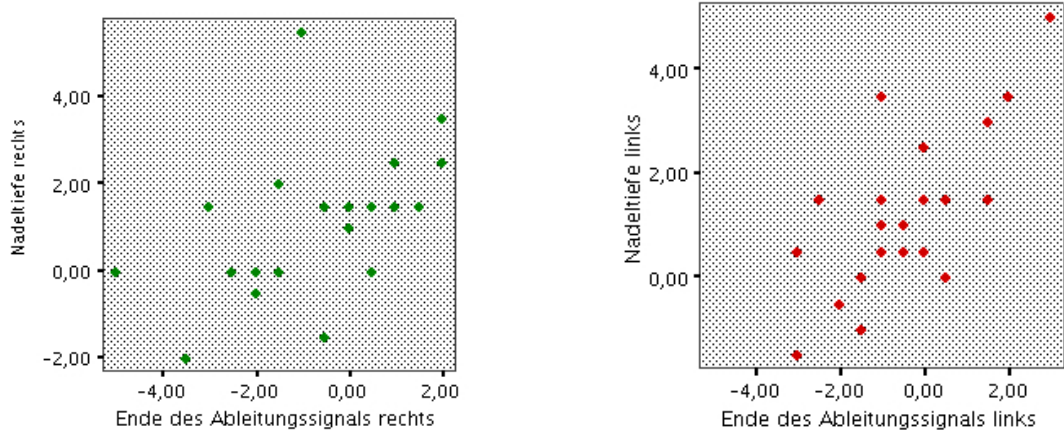


Abbildung 12.6.: Korrelation der Nadeltiefe und des Endes des Ableitungssignals rechts und links

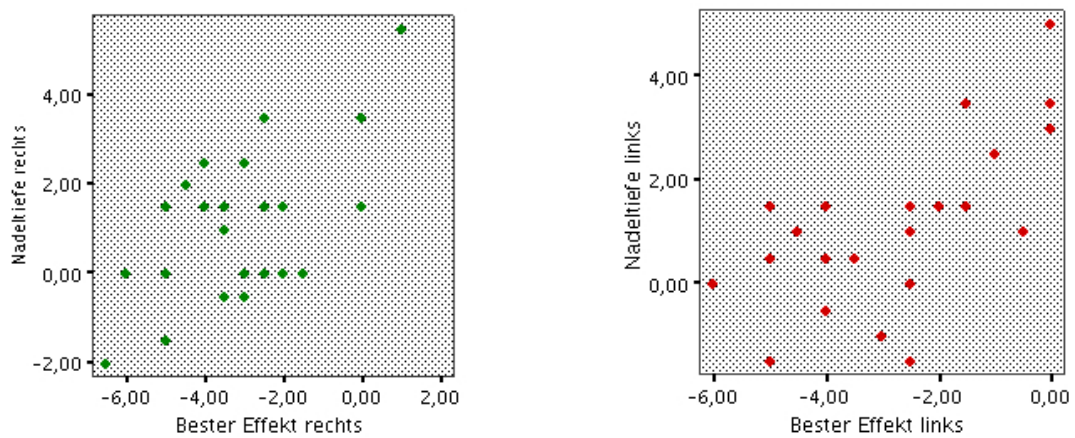


Abbildung 12.7.: Korrelation des Ortes des besten Stimulationsergebnisses mit der Nadeltiefe rechts und links

Rigor, Tremor und Akinese im Bereich des elektrophysiologisch abgeleiteten STN-Signals liegt. Zur differenzierten Hypothesenprüfung muss neben der Betrachtung des Gesamtkollektivs jedoch auch die Einzelfallanalyse herangezogen werden, die im Folgenden aufgeführt ist.

12.2. Teststimulation versus individuelle Ausdehnung des STN

Für die Einzelfallanalyse lagen für rechts in 44 und links in 45 Fällen Angaben über den Ort des besten Stimulationsergebnisses und das Ableitungssignal vor. Es wurden die Daten aus den Originalableitungen aus dem LeadPoint® herangezogen. Falls diese nicht vorlagen, wurden sie aus den OP-Berichten ergänzt. Rechts wurde in 22 Fällen im Intervall des Ableitungssignals ein gutes Ergebnis durch Stimulation erreicht, in 7 Fällen wurde oberhalb, in 6 Fällen unterhalb des abgeleiteten STN stimuliert. Links liegen 25 Fälle im Intervall, 4 Fälle oberhalb und 5 Fälle unterhalb. Es ist somit festzuhalten, dass sich bei rechts 50% und links 55,6% der beste Stimulationserfolg auf den abgeleiteten STN projiziert. In den anderen Fällen war demzufolge der Ort des besten Stimulationsergebnisses nicht auf den Bereich des mittels Mikroableitung bestimmten STN beschränkt. Insgesamt kann also Hypothese 3 als bestätigt angesehen werden, solange man sich auf eine Untersuchung der Einzelfälle bezieht. Die Ergebnisse der Tendenzen im Gesamtkollektiv sprechen dagegen eher für eine Beschränkung der Stimulationseffekte auf den STN.

13. Die Teststimulation und beobachtete Nebenwirkungen

13.1. Teststimulationspunkte

Für die einzelnen Punkte, an denen eine Teststimulation durchgeführt wurde, sind in Tabelle 13.1 die Mittelwerte und Mediane der Abstände vom Zielpunkt aufgeführt. Position a bezeichnet den ersten Punkt, an dem eine Stimulation vorgenommen wurde. Bei allen 47 Patienten, deren Stimulationsprotokolle vorlagen, wurde mindestens ein Punkt stimuliert. Position b befindet sich näher am Zielpunkt und wurde rechts bei 45 und links bei 46 Personen dokumentiert. Eine dritte Teststimulation wird nicht zwangsläufig durchgeführt, sondern nur, wenn ein entsprechend großer Bereich getestet werden soll. Dies war rechts 30-mal und links 28-mal der Fall. Die Häufigkeitsverteilungen sind in den Abbildungen 13.1; 13.2 und 13.3 dargestellt.

Es ist ersichtlich, dass die Stimulationsposition a am häufigsten zwischen 6 mm und 2 mm vor dem geplanten Zielpunkt gewählt wurde, Position b zumeist am Zielpunkt bis 2 mm davor festgelegt wurde und Position c am häufigsten am Zielpunkt zu liegen kam.¹

¹Abb.A.1 im Anhang zeigt ein Beispiel für Dokumentation der Position der Teststimulationspunkte sowie der Elektrodenlage.

Tabelle 13.1.: Mittelwerte (und Mediane) der Teststimulationspunkte

Seite	Position a	Position b	Position c
rechts	-4,05 mm (-4mm)	-1,87mm (-2mm)	-0,32mm (0mm)
links	-4,04mm (-4mm)	-1,88mm (-2mm)	-0,05mm (0mm)

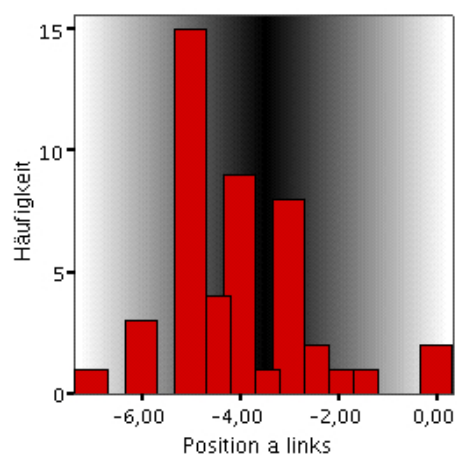
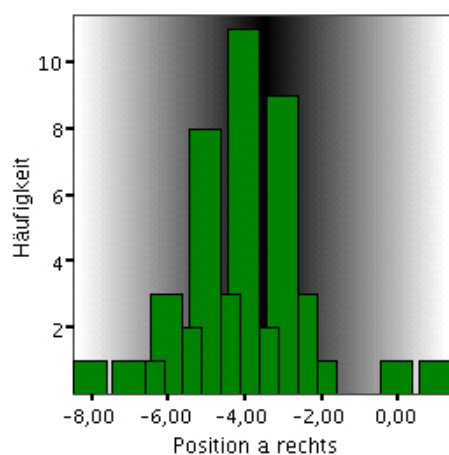


Abbildung 13.1.: Häufigkeitsverteilung des Abstands vom Zielpunkt bei Stimulation an Position a rechts und links

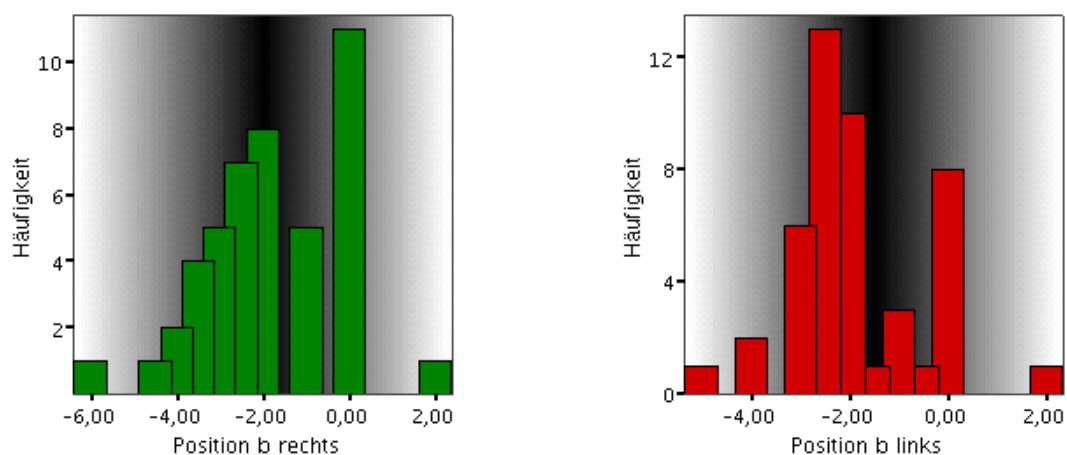


Abbildung 13.2.: Häufigkeitsverteilung des Abstands vom Zielpunkt bei Stimulation an Position b rechts und links

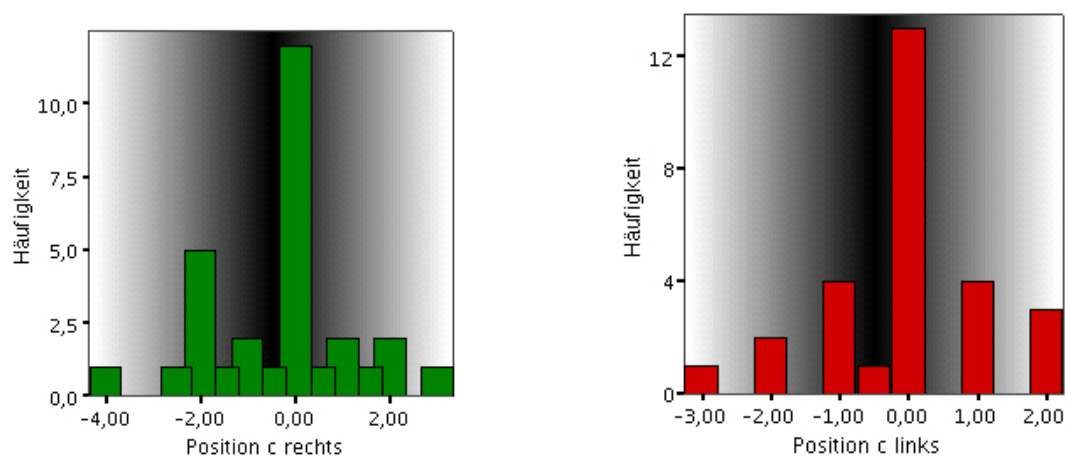


Abbildung 13.3.: Häufigkeitsverteilung des Abstands vom Zielpunkt bei Stimulation an Position c rechts und links

13.2. Nebenwirkungen

Da an den zuvor genannten Punkten Teststimulationen durchgeführt wurden, konnten auch hier ggf. bestehende Nebenwirkungen beobachtet werden. Zur Berechnung der Häufigkeiten von Nebenwirkungen wurden sie in Gruppen zusammengefasst.² Wie oft in welcher Position bestimmte Nebenwirkungen bei der Teststimulation intraoperativ auftraten, ist in der Kontingenztabelle 13.2 dargestellt.

Tabelle 13.2.: Kontingenztabelle der Häufigkeit aufgetretener Nebenwirkungen
(Erwartungswerte in Klammern)

	Pos a re	Pos a li	Pos b re	Pos b li	Pos c re	Pos c li	Gesamt
keine NW	33 (31,99)	38 (31,31)	32 (30,63)	29 (30,63)	15 (20,42)	15 (17,02)	162
STN	2 (3,75)	3 (3,67)	5 (3,59)	4 (3,59)	1 (2,4)	4 (2)	19
Kapsel	4 (3,16)	3 (3,09)	1 (3,03)	5 (3,03)	3 (2,02)	0 (1,68)	16
ventral	2 (1,58)	0 (1,55)	2 (1,51)	0 (1,51)	2 (1,01)	2 (0,84)	8
medial	5 (2,76)	1 (2,71)	2 (2,65)	4 (2,65)	1 (1,77)	1 (1,47)	14
Sympath.	1 (1,58)	0 (1,55)	2 (1,51)	2 (1,51)	2 (1,01)	1 (0,84)	8
Sub. nigra	0 (2,17)	1 (2,13)	1 (2,08)	1 (2,08)	6 (1,39)	2 (1,16)	11
Gesamt	47	46	45	45	30	25	238

Der Zusammenhang zwischen der Stimulationsposition und der Nebenwirkung ist statistisch signifikant (Chi-quadrat: 45,68, Freiheitsgrade 30). Das heißt, an bestimmten Positionen treten bestimmte Nebenwirkungen nicht zufällig auf. Der Kontingenzkoeffizient für diesen Zusammenhang beträgt $C=0,40$. So tritt

²Siehe hierzu Abb.6.14 und A.4.

beispielsweise eine Stimulation der Substantia nigra gehäuft in der tiefsten, also in Position c, auf, hingegen wird eine Kapselantwort eher durch Stimulation an Position a oder b bewirkt.³ Für eine genauere Bewertung der Stimulationseffekte im Sinne von Nebenwirkungen ist nicht nur von Bedeutung, wie weit der Stimulationspunkt vom Zielpunkt entfernt liegt, sondern auch, wie dessen räumliche Beziehung zur Lage des STN ist.

³Die Häufigkeitsverteilungen der Nebenwirkungen ist graphisch im Anhang dargestellt (Abb. A.5 –A.11)

14. Wahl und Auswirkungen des Trajektorienwinkels

Untersucht wurde zum einen der Winkel zwischen der Ebene der AC-PC-Linie (das heißt der Ebene der x-Achse) und der Ausrichtung der Trajektorie nach anterior. Dieser ist in sagittaler Ansicht in der Bildgebung sichtbar und ergibt einen messbaren Abstand des Trajektorieneintrittspunktes an der Kalotte anterior zur Kranznaht (Abb. 14.1). Zum Anderen kann in coronarer Ansicht der Winkel der Trajektorie von lateral beschrieben werden. Der Trajektorieneintrittspunkt bildet zur Mittellinie (repräsentiert durch die Falx cerebri) die Lateralität der Trajektorie (Abb. 14.1). Die Daten konnten für das gesamte Kollektiv von 52 Patienten erhoben werden.

Die deskriptive Statistik ergab für den sagittalen Winkel rechts einen Mittelwert von 54,9 Grad (SD: 8,95) und links von 55,63 Grad (SD: 9,06). Der coronare Winkel lag im Mittel bei 63,46 Grad (SD: 5,29) rechts und 65,68 Grad (SD: 4,44) links.

14.1. Beeinflussung der Wahl des Trajektorienwinkels durch anatomische Gegebenheiten

Da sich die Wahl der Trajektorie, also des Eintrittspunktes in den Schädel sowie des Durchtritts durch den Kortex und durch tiefere Strukturen, an anatomischen Gesichtspunkten, wie den Ventrikeln oder der Kopfgröße, orientieren muss, kann die Festlegung des Trajektorienwinkels nicht standardisiert werden. Es ist zu klären, ob diese Gegebenheiten oder eher die Ausstattung des

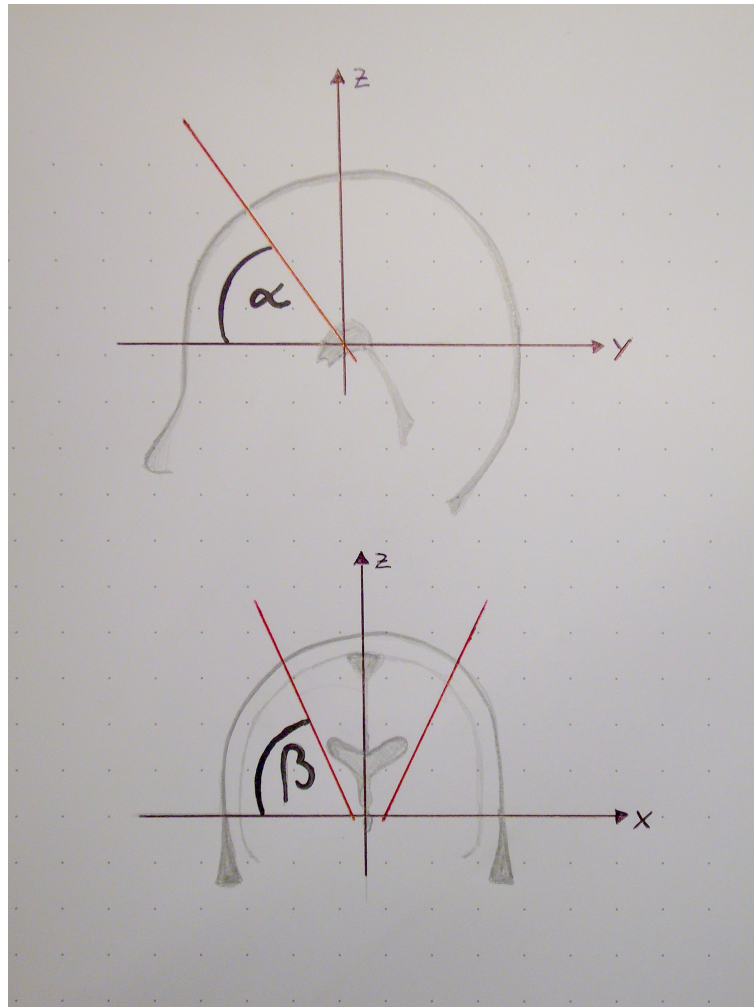


Abbildung 14.1.: Trajektorienwinkel von sagittal und coronar

Patienten mit Gefäßen bzw. die Struktur von Gyri und Sulci den größeren Einfluss auf die Auswahl der Trajektorie haben. Es zeigt sich, dass bei der Planung des Winkels nach anterior eine hohe Übereinstimmung im Seitenvergleich und somit eine große Symmetrie erreicht werden konnte ($r=.692$). Bei den Winkeln nach lateral wird dieser Zusammenhang zwar signifikant, ist aber schwächer ausgeprägt ($r=.390$).

Kopfgröße

Es zeigt sich, dass die Kopfgröße, die vor allem durch die Gehirnlänge repräsentiert wird, aber auch die Gehirnbreite nicht mit der Wahl der Trajektorie zusammenhängen. Der coronare Winkel korreliert nicht mit der Breite des Kopfes (rechts $r=-.042$, links $r=-.165$). Der sagittale Winkel korreliert nicht mit der Länge des Kopfes (rechts $r=.015$, links $r=.008$).

Weite des 3. Ventrikels

Der 3. Ventrikel spielt bei der Ausrichtung der Trajektorie nicht systematisch eine Rolle. Die Korrelation des lateralen Winkels mit der Breite des 3. Ventrikels ergibt nur für links eine signifikante Korrelation (rechts $r=-.210$, links $r=-.419$).

Länge der Trajektorie

Rechts korreliert die Länge der Trajektorie schwach negativ mit dem Winkel nach anterior ($r=-.285$). Dies bedeutet, dass die Trajektorie umso länger wird, je kleiner (flacher) der Winkel wird. Links ist diese Korrelation zwar auch negativ, wird aber nicht signifikant ($r=-.163$).

Die Länge korreliert mit dem Winkel nach lateral weder rechts ($r=.074$) noch links ($r=.119$). Dies kann zum Teil durch den begrenzten Spielraum bei der Wahl des Winkels nach lateral bedingt sein.

Geschlecht

Ob der Patient männlich oder weiblich ist, hat keinen Einfluss auf die Größe der Winkel. Eine Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede für Männer und Frauen bei beiden Winkeln jeweils rechts und links (Winkel nach anterior rechts $F=.12$, links $F=.21$, Winkel nach lateral rechts $F=.15$, links $F=.35$). Kopfgröße und Ventrikelweite haben keinen entscheidenden Einfluss auf die Winkel der Trajektorie. Dies zeigt, dass der Zugangsweg individuell anhand anderer anatomischer Merkmale geplant werden muss.

14.2. Auswirkungen des Winkels der Trajektorie

Für die Zuordnung der Stimulationseffekte ist es wichtig zu untersuchen, in welchem drei dimensional Verhältnis die Stimulationspunkte zur anatomischen Lage des STN liegen. Zur räumlichen Bestimmung der Ausdehnung des STN ist die Verwendung nur eines Trajektes im zentralen Führungskanal nicht ausreichend. Hierzu wären fünf parallele Ableitungen erforderlich. Anhaltspunkte zur räumlichen Orientierung können aber die Winkel der Trajektorie geben. Diese beschreiben die anatomische Lage der Stimulationselektrode im Bereich des STN indirekt. Abb.14.2 und Abb.14.3 veranschaulichen die Verhältnisse. Hypothese 4 thematisiert diese Zusammenhänge: *Die Winkel der Trajektorie nach anterior und lateral haben Einfluss auf den Abschnitt des STN, der durch die Stimulation abgedeckt wird, und somit auf das Ergebnis der Operation.*

Auswirkungen des Trajektorienwinkels auf die Strecke des Ableitungssignals

Da der mandelförmige STN seine größte Ausdehnung in der sagittalen Ebene nach anterior- posterior hat, kann man je nach Winkel der Trajektorie den STN auf einer unterschiedlich großen Strecke ableiten. Die Lage des STN ist jedoch

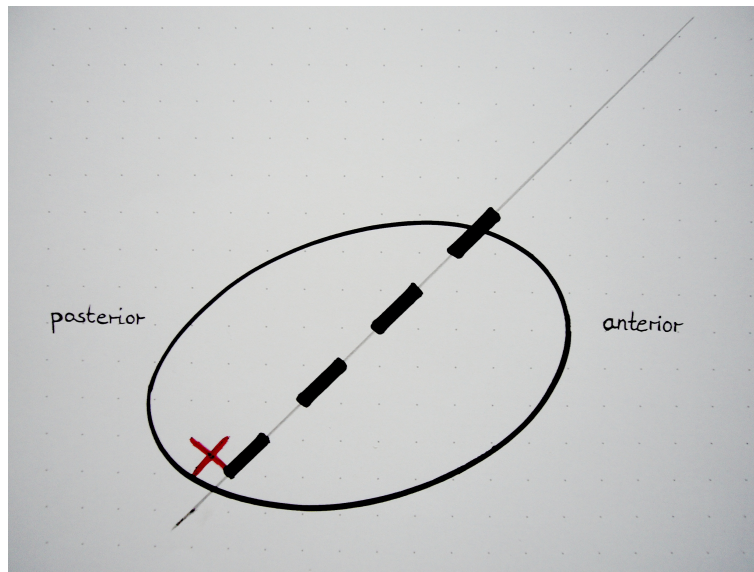


Abbildung 14.2.: Lokalisation der vierpoligen Stimulationselektrode im Verhältnis zur Lage des STN, sagittal

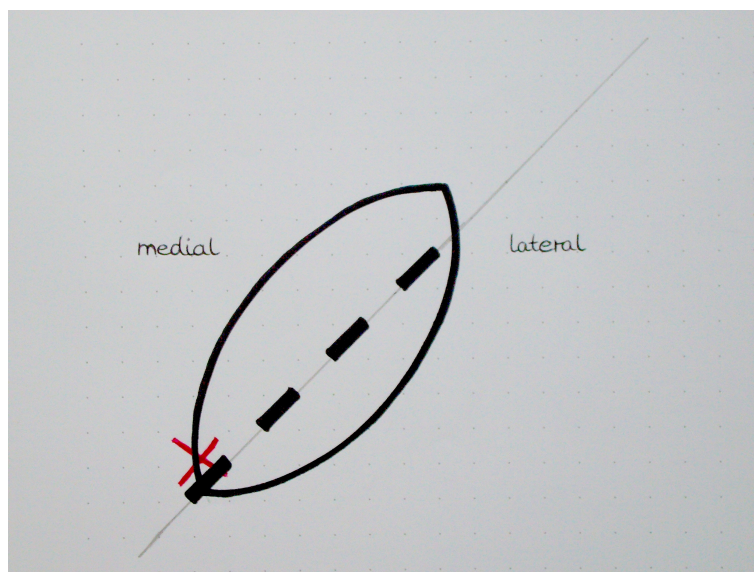


Abbildung 14.3.: Lokalisation der vierpoligen Stimulationselektrode im Verhältnis zur Lage des STN, coronar

individuell verschieden.

Bei der Korrelation der Winkelgröße mit der Strecke des Ableitungssignals zeigte sich auf der rechten Seite folgende Tendenz: Ein steilerer Winkel führt zu einem kürzeren Ableitungssignal. Die Korrelation wird jedoch nicht signifikant ($r=-.301$). Dieser tendenzielle Zusammenhang lässt sich auf der linken Seite statistisch nicht aufzeigen ($r=.076$). Der coronare Winkel hängt weder logisch noch statistisch mit der Strecke des Ableitungssignals zusammen.

Auswirkungen des Trajektorienwinkels auf den Abstand vom Zielpunkt, an dem das beste Stimulationsergebnis erreicht wurde

Je nach gewähltem Winkel der Trajektorie nach anterior oder lateral wird der STN an unterschiedlichen Stellen getroffen. Die Entfernung vom Zielpunkt, an dem das beste Ergebnis bei der Teststimulation erreicht wird, könnte demnach von der Größe der Winkel abhängen. Ein entsprechender Zusammenhang deutet sich in den Korrelationskoeffizienten an, diese werden aber in keiner Dimension signifikant (re: sagittal $r=-.136$, coronar $r=-.148$ li: sagittal $r=-.132$ coronar $r=-.156$). Hieraus könnte man schließen, dass der Ort des besten Stimulationsergebnisses umso näher am Zielpunkt liegt, je kleiner (flacher) der Winkel nach anterior ist. Das Gleiche gilt für die coronare Ebene: Je kleiner der laterale Winkel wird, umso näher liegt das beste Stimulationsergebnis am Zielpunkt.

Auswirkungen des Trajektorienwinkels auf intraoperative Nebenwirkungen

In der graphischen Darstellung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Abhängigkeit von den Winkeln lassen sich keine systematischen Zusammenhänge feststellen. Abb. 14.4 und Abb. 14.5 zeigen die Auftretenshäufigkeiten verschiedener Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Größe des sagittalen Win-

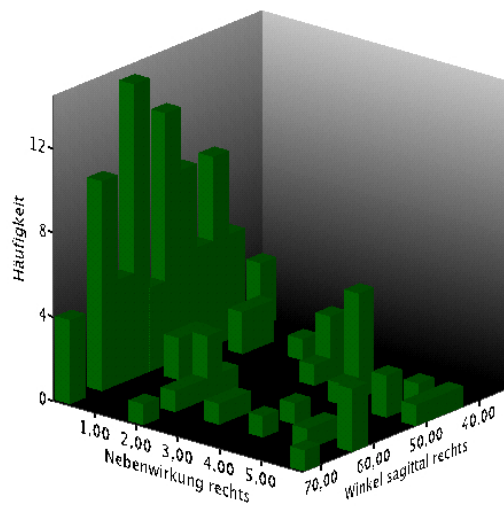


Abbildung 14.4.: Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom sagittalen Winkel rechts (0=keine Nebenwirkungen)

kels. Die Nebenwirkungen streuen unsystematisch über alle Winkelgrößen. Das Gleiche ist aus Abb. 14.6 und Abb. 14.7 für die coronaren Winkel ersichtlich.

Auswirkungen des Trajektorienwinkels auf postoperative Nebenwirkungen

Nur bei 4 Patienten waren mehrere Monate postoperativ langfristige Nebenwirkungen im Sinne affektiver Störungen oder psychischer Auffälligkeiten wie einer Depressionen oder einer manischen Dekompensation dokumentiert. Bei diesen Patienten waren die Elektroden in den Winkeln eingeführt worden, die in Tabelle 14.1 aufgelistet sind.

Die letzte Zeile der Tabelle zeigt die Interquartilabstände der Winkel im gesamten Patientenkollektiv. Alle Winkel nach lateral der vier Patienten liegen in diesem Interquartilrange, sodass sich die aufgetretenen Nebenwirkungen nicht plausibel mit extremen Winkelgrößen in Verbindung bringen lassen. Bei den

14. Wahl und Auswirkungen des Trajektorienwinkels

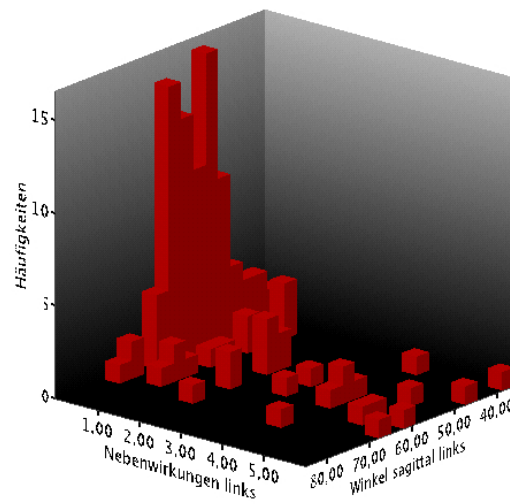


Abbildung 14.5.: Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom sagittalen Winkel links (0=keine Nebenwirkungen)

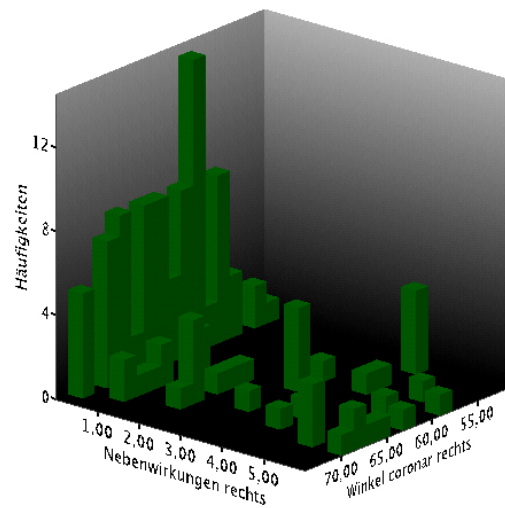


Abbildung 14.6.: Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom coronaren Winkel rechts (0=keine Nebenwirkungen)

14. Wahl und Auswirkungen des Trajektorienwinkels

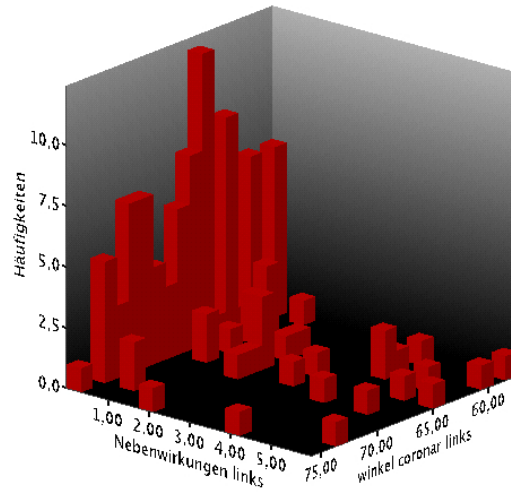


Abbildung 14.7.: Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom coronaren Winkel links (0=keine Nebenwirkungen)

Tabelle 14.1.: Winkel im Zusammenhang mit postoperativen Nebenwirkungen

Patient	Winkel ant. re	Winkel ant. li	Winkel lat. re	Winkel lat. li
1	46,94	50,89	67,55	64,43
2	66,86	62,37	61,21	64,57
3	45,85	52,64	59,53	67,30
4	64,85	69,53	65,46	64,11
Interquartil- abstände	45,95–63,85	46,57–64,69	58,17–68,75	61,24–70,12

Winkeln nach anterior treten zwar insgesamt 4 Extremwerte auf. Es ist allerdings angesichts der geringen Fallzahl eher hypothetisch, von einem Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von psychischen Veränderungen postoperativ und extremen Winkeln in sagittaler Ebene auszugehen.

Die Untersuchung konnte keine klaren Beziehungen zwischen dem Trajektorienwinkel und den Nebenwirkungen und nur tendenzielle Zusammenhänge mit dem Ort des besten Stimulationsergebnisses und der Strecke des Ableitungssignals feststellen. Insgesamt kann Hypothese 4 damit nicht bestätigt werden.

14.3. Verhältnis des Trajektorienwinkels zu anatomischen Orientierungspunkten

14.3.1. Sagittaler Winkel und Abstand zur Kranznaht

Da die Kranznaht individuell unterschiedlich lokalisiert ist und das Os frontale verschieden ausgeprägt sein kann, ist nicht klar, ob der Abstand zur Kranznaht ein guter Anhaltspunkt für die Steilheit des sagittalen Winkels ist. Hierzu wurde Hypothese 5 formuliert: *Es besteht eine Beziehung zwischen den Trajektorienwinkeln und anatomischen Orientierungspunkten wie der Kranznaht und der Lateralität des Trajektorieneintrittes am knöchernen Schädel.*

Der Abstand zur Kranznaht lag rechts im Durchschnitt bei 9,55 mm (SD: 9,32) und links bei 9,5 mm (SD: 9,12). Die relativ große Varianz (re: 86,87, li: 83,19) ergibt sich aus der großen Spanne der Abstände. Sie reichte von rechts -6,6 mm, bzw. links -13,3 mm hinter der Kranznaht bis 29,9 mm rechts bzw. 32,5 mm links vor der Kranznaht. Bei der Korrelation des sagittalen Trajektorienwinkels

mit dem Abstand zur Kranznaht ergab sich ein enger Zusammenhang ($r=-.777$, bzw. $r=-.770$).

14.3.2. Coronarer Winkel und Lateralität

Die gleichen Verhältnisse ergeben sich für den Winkel nach lateral und den seitlichen Eintrittspunkt der Trajektorie in das Gehirn. Diese Lateralität betrug im Mittel 47,08 mm (SD: 7,1) rechts und links 43,97 (SD: 5,71); sie korreliert damit gut mit dem coronaren Winkel ($r=-.753$, bzw. $r=-.845$).

Es zeigte sich also, wie in Hypothese 5 erwartet, dass eine Beziehung zwischen den Trajektorienwinkeln und den anatomischen Orientierungspunkten am Schädel besteht.

15. Längerfristige Ergebnisse der Operation

Um einen Überblick über das längerfristige Ergebniss der Implantation der Elektroden zu erhalten, wurden die präoperativen motorischen Untersuchungen und das Follow-up ein Jahr postoperativ ausgewertet. Von 40 Patienten lag der Ausgangswert der Verbesserung im L-Dopa-Test präoperativ vor. Die erreichten Punkte des UPDRS präoperativ im medikamentösen Off konnten bei 25 Patienten in die Auswertung mit einfließen. Ein Jahr postoperativ waren die erreichten Punkte im UPDRS wiederum im medikamentösen Off von 34 Patienten dokumentiert.

15.1. Präoperativer UPDRS III

Die Ausgangswerte im UPDRS III betrugen im Mittel präoperativ 51,72 (SD: 11,88) von 108 Punkten. Der Patient mit der mildesten Symptomatik erreichte 33 Punkte, die ausgeprägtesten Symptome wurden mit 86 Punkten bewertet. Im Durchschnitt erreichten die Patienten, für die eine Operationsindikation gestellt und die zur Operation zugelassen wurden, eine Verbesserung durch das Medikament L-Dopa von 71,2% (SD: 16,67).

15.2. Postoperativer UPDRS III

Postoperativ wurden von den Patienten unseres Kollektives von 108 Punkten im Mittel 17,41 (SD: 14,0) Punkte erreicht. Das beste Ergebnis lag bei 3 Punkten,

das schlechteste noch bei 56 Punkten. Die Verbesserung im UPDRS III postoperativ ist in Abb. 15.1 dargestellt. Insgesamt ergibt sich eine Verbesserung des UPDRS III im Mittel um 34,31 Punkte.

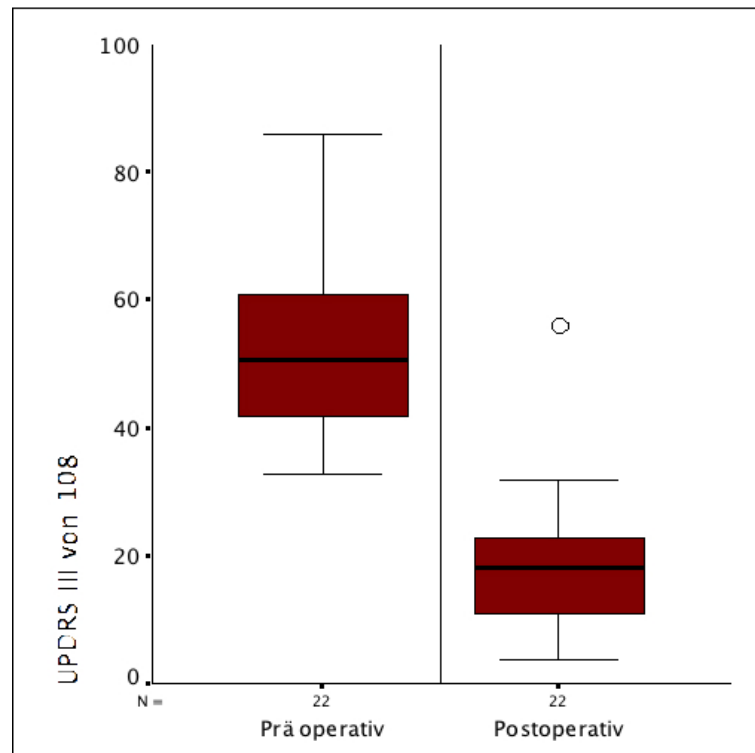


Abbildung 15.1.: Vergleich der Ergebnisse des präoperativen mit dem UPDRS III ein Jahr postoperativ

Die Unterschiede im t-Test für abhängige Stichproben zeigen bei einem t-Wert von 12,47 hohe Signifikanz (sig.000), d.h., die Symptomatik hat sich signifikant gebessert. Insgesamt wurde durch die Elektrodenimplantation mit der untersuchten Operationsplanung und dem Operationsablauf bezüglich des UPDRS Motor-Scores eine signifikante Besserung erreicht. Auch aus Abb. 15.2, die den individuellen motorischen Benefit darstellt, wird ersichtlich, dass zumeist erhebliche Verbesserungen im UPDRS III festgestellt werden konnten.

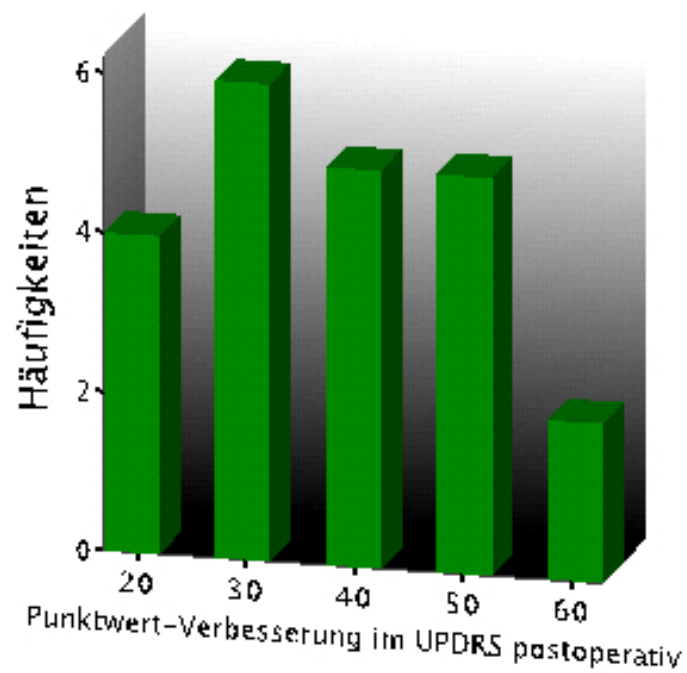


Abbildung 15.2.: Häufigkeitsverteilung der Differenzen der motorischen Verbesserung im UPDRS III prä- und postoperativ

Tabelle 15.1.: Dauerhaft stimulierte Pole ein Jahr postoperativ

Pol	rechts	links
0	13	13
1	9	14
2	15	15
3	11	8

15.3. Endgültiger Stimulationspol

Die Angaben zur Wahl des endgültigen Stimulationspols lagen für 43 Patienten vor. Rechts wurden 5-mal, links 7-mal zwei Pole gleichzeitig dauerhaft stimuliert. Aus diesem Grund ist die Gesamtzahl stimulierter Pole größer als die Patientenzahl. Für rechts wurde der unterste Pol insgesamt 13-mal, der zweite Pol 9-mal, der dritte 15-mal und der vierte 11-mal verwendet. Für links ergab sich eine Dauerstimulation des untersten Pols 13-mal, des zweiten Pols 14-mal, des dritten 15-mal und des vierten 8-mal. Tabelle 15.1 führt die Anzahl der dauerstimulierten Pole auf.

Korreliert man die jeweils tiefsten Pole, die zur Stimulation verwendet wurden, mit den Werten des besten intraoperativen Teststimulationsergebnisses, dem Ende des intraoperativen STN-Ableitungssignals oder der endgültig gewählten Tiefe der Elektroden spitze, zeigt sich eine völlig zufällige Verteilung ohne erkennbare Zusammenhänge.¹ Eine Einordnung dieser Befunde erfolgt in der Diskussion.

¹Interkorrelationstabellen im Anhang Abb. A.3 und Abb. A.4.

Teil V.

Diskussion

16. Untersuchung der Hypothesen

Um das zentrale Anliegen dieser Arbeit verfolgen zu können, war es zunächst erforderlich, die bei der Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation anfallenden Daten zu systematisieren. Die Analyse erlaubte Schlüsse bezüglich der Exaktheit der präoperativen Zielpunktlokalisation durch Korrelation mit intraoperativ gewonnenen Daten zu ziehen. Es können so systematische Entscheidungshilfen für die Operationsplanung und für die intraoperative Festlegung des endgültigen Stimulationspunktes sowie für die Planung der Trajektorie gegeben werden.

Die Hypothesen bezüglich der Koordinaten der präoperativen Zielpunktplanung und der intraoperativen Lokalisation mittels Mikroableitung konnten bestätigt werden. Hinsichtlich des besten Stimulationsortes muss die Hypothese relativiert werden. Bei der Hypothese zur Wahl der Trajektorie und zu deren Effekt auf den Stimulationserfolg werden hinsichtlich der Aussagekraft der Methode Einschränkungen gemacht. Dies soll im Folgenden detailliert diskutiert werden.

16.1. Bestimmung des Zielpunktes

Für eine hohe Genauigkeit der Messungen der allgemeinen anatomischen Verhältnisse und für die Repräsentativität der Stichprobe sprechen vergleichbaren Ergebnisse, die in den Publikationen in Abb.16.1 gemessen wurden.

Tabelle 16.1.: Vergleich der Messungen der anatomischen Verhältnisse

Veröffentlicht	Gehirnlänge	Gehirnbreite	3. Ventrikel	AC-PC-Linie	Zitation
Schaltenbrand 77	159mm	124mm	1,5–8,5mm	-	[87]
Talairach 57	170mm	128mm	4mm	-	[106]
Zuh/Hamel 02	169mm	135mm	7mm	25,74mm	[124]
Benabid 02	-	-	5,22mm	24,63mm	[12]
eigene Daten 07	166,5mm	134mm	6,22mm	24,7mm	

Die Weite des 3. Ventrikels (6,22 SD: 2,3 mm) und die Länge der AC-PC-Linie (24,73 SD: 1,21 mm) entsprechen den von Benabid et al. (2002) [12] sowie von Zhu und Hamel (2002) [124] veröffentlichten Werten relativ gut. Die Dimensionen der Breite und Länge der Gehirne sind mit den Messungen von Schaltenbrand und Wahren [87], Talairach [106] und Zhu/Hamel [124] vergleichbar. Schwieriger ist es, die Gehirnvolumina zu vergleichen, da eine volumetrische Berechnung mit den zur Verfügung stehenden Programmen nicht möglich war. Es zeigte sich im untersuchten Kollektiv ein Zusammenhang der Ausprägung einer Atrophie mit dem Alter des Patienten ($\tau=0.281$), nicht aber ein Zusammenhang mit der Dauer der parkinsonschen Erkrankung ($\tau=0.071$). Entsprechend liegt nach Geng et al. [39] bei Patienten mit frühem und fortgeschrittenem Stadium des idiopathischen Parkinsonsyndroms kein Unterschied im Volumen des Hirngewebes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor. Auch Burton [22] sieht keinen Unterschied zur Kontrollgruppe in den Atrophieraten von Parkinson-Patienten ohne Demenz im Verlauf eines Jahres. Bonneville [18] hingegen beschreibt den negativen Zusammenhang des Hirnvolumens mit dem

Alter des Patienten und somit der Dauer der Erkrankung.

Bei der Zielpunktplanung anhand der direkten Visualisierung des STN mittels T2-gewichtetem MRT und Festlegung der x- und y- Koordinaten anhand der anterioren Grenze des Nucleus ruber, wie von Bejjani et al. (2000) proponiert [11], ergaben sich Mittelwerte von 11 mm rechts und 11,17 mm links bezüglich der Lateralität des Zielpunktes. Dies bedeutet eine signifikante Abweichung des Zielpunktes nach medial im Vergleich zu den Atlas-Standardkoordinaten, wie in Hypothese 1 vermutet. Den Atlaskoordinaten entsprechend, geben auch Zhu und Hamel eine Lateralität des STN von 12,65 (SD: 1,3) bei der Zielpunktplanung mittels MRT an [124]. Bei Benabid erreicht der Zielpunkt eine Lateralität von 12,1 (SD: 2,05 mm), bestimmt mittels Ventrikulographie [12]. Im untersuchten Kollektiv waren weiterhin, verglichen mit den Atlasdaten, die y-Koordinaten signifikant nach posterior versetzt.

Trotz dieser systematischen Abweichungen konnte im untersuchten Kollektiv in 68% der Fälle rechts und 74% der Fälle links mit dem zentralen Trajekt ein Ableitungssignal des STN intraoperativ aufgefunden werden, was für eine adäquate Zielpunktplanung spricht. Auch Hamel et al. [42] wählten in 73,5% bzw. Herzog et al. in 72% [50] der Fälle nach Mikroableitungen von allen fünf Trajekten das zentrale Trajekt. Dies zeigt, dass trotz eher medial geplantem Zielpunkt der STN mit dem zentralen Kanal gut erreicht wurde. Dieser Zusammenhang war in Hypothese 2 erwartet worden.

Zudem war in den Fällen, in denen ein weiteres Trajekt abgeleitet wurde, bei insgesamt 13 Trajektwechseln eine Korrektur nach medial rechts 5-mal und links 4-mal erfolgt. Diese führte in rechts 5 und links 2 Fällen zur erfolgreichen STN-Ableitung, sodass der STN noch weiter medial gefunden wurde. In y-Ebene wurde nur einmalig ein posterior liegendes Trajekt verwendet und so

ein STN-Signal aufgefunden.

Bezüglich der Lateralität des STN besteht ein signifikanter Zusammenhang zu den anatomischen Gegebenheiten. Dieser besteht hoch signifikant bezüglich der Weite des 3. Ventrikels ($r=.401$ rechts, $r=.351$ links) sowie der Länge ($r=.362$ rechts, $r=.322$ links) und Breite des Gehirns ($r=.300$ rechts, $r=.435$ links). Da sich diese Zusammenhänge aber auch in anderen Untersuchungen ([124]) zeigen, spricht dies für eine relativ gute Planung unter Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse. Damit wird aber nicht die in unserem Kollektiv aufgetretene geringere Lateralität erklärt. Den größten Einfluss hat in der multiplen Regression die Dimension des 3. Ventrikels, der aber in unserem Kollektiv nicht schmaler gemessen wurde als in anderen.

Ein weiterer Aspekt ergibt sich bei der Betrachtung des Zugangsweges zum STN, der von lateral frontoparietal erfolgt. Die Winkel der Trajektorie wurden nach lateral mit 63,5 Grad rechts und 65,7 Grad links und nach frontal mit 54,9 Grad rechts und 55,63 Grad links gemessen.

Im Median wurde bereits rechts 4,5 mm und links 4 mm vor dem Erreichen des Zielpunktes ein STN-Signal abgeleitet. Das letzte STN-charakteristische Signal wurde durchschnittlich 0,5 mm (Median) oberhalb des Zielpunktes gesehen. Dies spricht dafür, dass der geplante Zielpunkt sich nicht zentral im STN befindet, sondern am medialen, posterioren Rand des STN platziert ist. Diese Lokalisation ist sinnvoll, damit nach Platzierung des untersten Pols der Stimulationsektrode kurz vor Austritt aus dem STN die weiteren drei Pole im STN zu liegen kommen. Insofern erscheint auch die Zielpunktplanung nicht im Zentrum des STN, sondern in seiner medial posterioren Ausdehnung logisch. Dies erklärt zum Teil den bereits bei der Planung eher medial, posterior festgelegten Zielpunkt im Vergleich zu den Atlaskoordinaten, die dem Zentrum des STN entsprechen dürften (siehe Abb.14.2 und 14.3).

Eine Tendenz, die Lateralität des STN in der kernspintomographischen Bildgebung zu überschätzen, wurde mehrfach angeführt [25, 27]. Auch diesem Effekt würde ein initial eher medial geplanter Zielpunkt Rechnung tragen.

Von den meisten Autoren wird bezüglich der intraoperativen elektrophysiologischen Zielpunktfindung das Verschieben von fünf Ableitungselektroden parallel durch die Führungskanäle des Microdrive[®] angewendet. So kann mittels elektrophysiologischer Ableitung nicht nur ein größerer Bereich abgedeckt werden, sondern auch eine dreidimensionale räumliche Zuordnung der STN-Lage erfolgen. Dies erscheint bezüglich der räumlichen Ausdehnung des STN sinnvoll, da sich, wie z.B. bei Cuny et al. 2002 [27] angeführt, durch alleinige Planung mittels MRT deutliche Abweichungen in Bezug auf den elektrophysiologisch bestimmten Zielpunkt ergeben können. Diese Ungenauigkeit in der Planung mittels MRT führt dazu, dass auch in der vorliegenden Untersuchung zwar in den meisten, aber nicht in allen Fällen mit dem zentralen Trajekt der STN sicher aufgefunden werden konnte. Als hierfür verantwortlich kann zum einen der Effekt des „brain shift“ angeführt werden. Beim Anbringen des Bohrlochs und beim Verschieben der Elektroden treten durch Liquorausstrom Verschiebungen insbesondere der Hirnoberfläche nach dorsal auf [52, 118, 126]. Diese betreffen im größten Ausmaß kortikale Strukturen [27]. Weiterhin können Bildgebungsartefakte wie der „chemical shift“ für Abweichungen des geplanten Zielpunktes relevant sein [25].

Ob allerdings die genaue räumliche Bestimmung des STN mittels 5 paralleler Elektrodenverschiebe zur effektiven Platzierung der Stimulationselektrode erforderlich ist, muss aus verschiedenen Gründen hinterfragt werden. Zum einen zeigen die vorliegenden Daten, dass zumindest statistisch zur Festlegung der endgültigen Elektrodenplatzierung das zentrale Trajekt ausreichend ist und die

Ableitung der anderen vier Trajekte zumeist nicht erforderlich wird. Dies zeigen die Analysen zum Trajektorienwechsel innerhalb des Elektrodevorschubs, mit dem ein besseres Auffinden des STN-Ableitungssignales nicht systematisch assoziiert ist. Allerdings ist entscheidend, dass das Nichtauffinden der Ableitungssignale des STN bei nur einem Trajekt eine Fehllage anzeigen kann. Dann erst wird die Ableitung einer weiteren Position sinnvoll. Die Einzelfallentscheidungen über das Ableiten zusätzlicher Trajektorien, die vom Operateur oder dem untersuchenden Neurologen individuell getroffen werden, führen zum Teil doch noch zum Auffinden des STN. Somit kann die Verwendung mehrerer Trajektorien im Einzelfall sinnvoll sein. Die Ableitung weiterer Trajekte erst nach frustraner Ableitung des zentralen Trajektes kann außerdem mit einer Zeitersparnis hinsichtlich der Dauer der Elektrodenimplantation begründet werden. Zum anderen erscheint es relevant, dass trotz des relativ seltenen Auftretens von intrakraniellen Blutungen intraoperativ eine zusätzliche Risikoreduktion durch die Verwendung nur eines Trajektes des Mikrodrive[®] erreicht werden könnte [51]. Eine statistisch signifikante Aussage hierzu ist schwierig, da Blutungen eine sehr seltene Komplikation darstellen [85, 15]. Es zeichnet sich die Tendenz ab, dass die Technik der Mikroelektrodenableitung ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber der einfachen Makrostimulation birgt [44, 51]. In diesem Zusammenhang erscheint auch die Anzahl der Trajektorien von Bedeutung zu sein [16, 40]. Zum Teil kann da Nichtauffinden eines STN-charakteristischen Signals aber dennoch auch durch technische Probleme oder schlechte Ableitbedingungen und nicht durch eine inkorrekte Elektrodenlage verursacht werden. Auch die Notwendigkeit einer medikamentösen Sedierung seitens des Anästhesisten kann zu schlechteren Ableitungsergebnissen führen.

16.2. Platzierung der endgültigen Stimulationselektrode

Zur Entscheidung bezüglich der endgültigen Elektrodenplatzierung ist zuerst die intraoperative Verifizierung der Lage des STN erforderlich. Dies wird durch Mikroelektrodenableitung von charakteristischen Entladungsmustern des STN geleistet. Im untersuchten Kollektiv erstreckte sich dieses Signal im Mittel über einen Bereich von rechts 4,16 mm (SD: 1,78) und links 3,84 mm (SD: 1,81) (vgl. [110]). Da man sich in diesem Bereich durch Stimulation gute Ergebnisse auf die Zielsymptomatik (Rigor, Tremor und Akinese) erhofft, erfolgte hier die Teststimulation. Die Festlegung der zumeist drei Teststimulationspunkte orientiert sich also am Ableitungssignal des STN. Die Punkte lagen in der vorliegenden Auswertung durchschnittlich in einem Abstand von rechts 4,05 mm - 1,87 mm - 0,32 mm und links 4,04 mm - 1,88 mm - 0,05 mm vor dem Zielpunkt.

Bei der Auswertung dieser Teststimulationspunkte lag der Abstand vom geplanten Zielpunkt mit dem besten Effekt rechts durchschnittlich 2,58 mm und links 2,69 mm vor dem Zielpunkt. Hierbei ergab sich, dass sowohl rechts als auch links die Stimulation mit dem besten Effekt zumeist innerhalb des Bereiches des elektrophysiologisch bestimmten STN lag. Außerhalb dieses Bereiches wurden gute Effekte, aber ebenso oft oberhalb wie unterhalb erreicht. Es zeigt sich also keine Tendenz bezüglich eines besseren Stimulationsergebnisses im Bereich der Zona incerta, also oberhalb des STN, wie von manchen Autoren vermutet wurde [78]. Auf diese Überlegungen hatte sich Hypothese 3 gestützt, die somit nicht angenommen werden konnte. Wichtig ist dabei zu erwähnen, dass durch schlechte Ableitebedingungen oder Artefakte zum Teil der tatsächliche anatomische Ein- und Austritt aus dem STN elektrophysiologisch etwas unscharf oder unsicher abgrenzbar sein kann. Im untersuchten Kollektiv besteht kein Hinweis darauf, dass ein besserer Stimulationseffekt am apikalen Rand oder an der Untergrenze des STN besteht. Dies zeigt die in Abb.12.1.3 darge-

stellte Korrelation des Endes des Ableitungssignales mit dem Ort des besten Stimulationsergebnisses. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass der beste Effekt auf die Parkinson-Trias Rigor, Tremor und Akinese bei Stimulation des dorsalen Randes des STN erreicht werden kann [120, 78].

Nach Bestimmung der anatomischen Zielregion wird die endgültige vierpolige Stimulationselektrode platziert. Die Zielregion soll dabei von den Stimulationspolen möglichst umfassend abgedeckt werden. Dabei richtet sich die Entscheidung über die endgültige Platzierung der Elektrodenspitze maßgeblich nach den elektrophysiologisch gewonnenen Daten bezüglich der Lage des STN. Dies wird in der Korrelation Abb.12.1.3 deutlich. Der unterste Pol beginnt 1,5 mm oberhalb der Elektrodenspitze und liegt nach den vorliegenden Analysen somit zumeist genau am Unterrand des elektrophysiologisch bestimmten STN. Auch die Stimulationseffekte der Teststimulation haben Einfluss auf die Tiefe der endgültigen Elektrode, was mit der Korrelation in Abb.12.1.3 gezeigt werden kann. Die später dauerhaft stimulierten Pole werden allerdings erst postoperativ vom weiterbehandelnden Neurologen ausgewählt. Es ergibt sich kein Zusammenhang des später gewählten Pols mit dem intraoperativ gemessenen Abstand zum Zielpunkt mit dem besten Effekt.

Insgesamt liegt die Bedeutung der Teststimulation schwerpunktmäßig auf der Testung von stimulationsbedingten Nebenwirkungen. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen ergeben sich Hinweise darauf, welche der den STN umgebenden Strukturen mitstimuliert werden. Es kann eine Systematik der Nebenwirkungen zu den unterschiedlichen Abständen vom Zielpunkt, an denen stimuliert wurde, gefunden werden (C=.40). Da sich aber keine überproportionale Häufung von Nebenwirkungen in bestimmten Abständen zum Zielpunkt findet, steht keiner der Teststimulationspunkte, die in den ausgewerteten Opera-

tionen gewählt wurden, unter Verdacht, systematisch zu unerwünschten Wirkungen zu führen. Sowohl Kapselantworten im Sinne einer Mitstimulation lateral des STN als auch Blickbewegungsstörungen im Sinne einer Mitstimulation medial des STN kamen in ähnlicher Häufigkeit vor. Hier ergeben sich keine Hinweise auf einen systematischen Fehler in der Operationsplanung im Hinblick auf eine Wahl des Zielpunktes zu medial oder lateral. Dies stützt zusätzlich die in Hypothese 1 geprüfte Genauigkeit der Zielpunktplanung.

Bei der Interpretation der geschilderten Zusammenhänge müssen mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Bei der Teststimulation wird ein bestimmter Bereich um die Stimulationselektrode herum elektrisch erregt. Dieser ist in seiner Ausdehnung direkt abhängig von der verwendeten Voltstärke. Der Effekt umfasst bei 1–3,5 Volt ca. einen Bereich von 2–3.9 mm [63]. Die genaue räumliche Stimulationswirkung ist Gegenstand aktueller Forschung und von verschiedenen Parametern wie beispielsweise der Gewebebeschaffenheit (Isotropie/ Anisotropie) abhängig. In der vorliegenden Auswertung wurde bezüglich des Ortes des besten Effektes die erforderliche Voltstärke mitberücksichtigt. Je exakter die Lokalisation, umso niedrigere Stromstärken sind zum Erreichen der besten Symptomkontrolle erforderlich. Bei höheren Voltzahlen sind der stimulierte Bereich und mitstimulierte Strukturen schwieriger mit der tatsächlichen Elektrodenlokalisation in Zusammenhang zu bringen.

Problematisch ist diesbezüglich die räumliche Zuordnung der aufgetretenen Nebenwirkungen. Auch hier ist zum einen die Voltstärke, die zum Auslösen der Nebenwirkungen erforderlich war, von Bedeutung. Hinzu kommt allerdings, dass auch der Zugangswinkel, also der Winkel der Trajektorie, Einfluss auf die effektive Lage der Stimulationspole und somit auf das Auftreten von Stimulations-Nebenwirkungen hat. Es kann durch die vorliegende Studie kei-

ne Aussage zur dreidimensionalen Lokalisation der Stimulation innerhalb des STN erfolgen, da mit nur einer Trajektorie hierzu keine Aussage möglich ist.

Schwierigkeiten ergeben sich bei der Korrelation des Ortes mit dem besten Stimulationsergebnis intraoperativ und postoperativ. Dies kann zum einen an den Effekten des oben erwähnten „brain shift“ liegen. Zum andern sind minimale Verschiebungen der Elektroden beim Anbringen der Bohrlochkappe und bei der Fixation der Elektrode am Austritt aus dem knöchernen Schädel nicht auszuschließen. Diesbezüglich müssten eine postoperative Bildgebung zur Dokumentation der Elektrodenlage und eine Bildfusion zum Vergleich mit dem präoperativ geplanten Zielpunkt erfolgen, wie dies in einigen Studien dargestellt wird [89, 92].

16.3. Auswirkungen der Wahl der Trajektorie

Es wird angenommen, dass der Zugangsweg zum Zielpunkt, die Trajektorie, Einfluss auf verschiedene Parameter der intra- und postoperativen Ergebnisse haben kann. Es ist zu bedenken, dass eine minimale transiente Affektion von Hirngewebe unterschiedlicher Schichten durch das Verschieben der Elektrode unvermeidbar ist [26]. Aus diesem Grund ist es unerlässlich, bei der Beurteilung der Operationsplanung auch die Trajektorienwahl und den Trajektorienwinkel zu untersuchen (vgl. Hypothese 4 und 5).

Die Trajektorie ist nicht frei wählbar, sondern unterliegt verschieden anatomischen Vorgaben. Es besteht Evidenz dafür, die Trajektorie unter Schonung der Seitenventrikel zu planen, um durch eine Reduktion des „brain shift“ eine mögliche Fehlerquelle bei der Elektrodenplatzierung zu minimieren [126]. Dass die Ausdehnung der Vorderhörner somit den Winkel der Trajektorie nach

lateral entscheidend mitbestimmt ist unzweifelhaft, und wurde nicht erneut untersucht. Auch der Einfluss der Lage der Gyri und das Vorkommen von z.B. thalamischen Gefäßen kann nicht gemessen und somit kann deren Einfluss nicht systematisch untersucht werden. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Größe der Gehirne und das Geschlecht der Patienten keinen Einfluss auf die Winkel der Trajektorie haben. Um Strukturen wie den motorischen und prämotorischen Kortex zu schonen, erscheint eine Orientierung für die Wahl des Trepanationspunktes an der Kranznaht sowie an der Falx cerebri als Mittellinienstruktur durchaus sinnvoll, vorausgesetzt, dass ein systematischer Zusammenhang zwischen dem Abstand des Trepanationspunktes zur Kranznaht besteht. Die signifikante Korrelation der Trajektorienwinkel mit dem Abstand zur Kranznaht sowie zur Mittellinie des Schädels im untersuchten Kollektiv macht deutlich, dass bei der Operationsplanung in diesem Sinne vorgegangen wurde. Eine konstante Lagebeziehung zwischen motorischem Kortex und Kranznaht kann nicht vorausgesetzt werden.

Da man sich also bei der Planung der Trajektorie an die gegebenen Bedingungen anpassen muss, kann auf den Winkel, mit dem der Zielpunkt erreicht wird, nur bedingt Einfluss genommen werden. Aus diesen Gründen besteht in der vorliegenden Analyse lediglich eine geringe Varianz der Winkel, und die Effektstärken der Bedeutung der Winkelgröße bleiben gering. Es wurde stets eine frontoparietale Trepanation durchgeführt.

Der Einfluss des Trajektorienwinkels auf den Abschnitt des STN, der mittels Mikroableitung festgestellt wurde, ergab für rechts eine nicht signifikante Korrelation ($r=-.301$). Dies legt die Vermutung nahe, dass ein flacherer Winkel nach anterior, also ein größerer Abstand zur Kranznaht, eine längere Strecke des Ableitungssignals des STN zur Folge hätte. Allerdings zeigt sich dieser Zusam-

menhang links nicht ($r=.076$). Es besteht eine hohe Symmetrie der sagittalen Winkel rechts und links ($r=.692$), eine symmetrische Lage des STN in beiden Hirnhälften ist anzunehmen. Zur Erklärung der Diskrepanz der Korrelation rechts und links kann der Einfluss der Wahl der coronaren Winkel herangezogen werden. Diese korrelieren im Seitenvergleich zwar signifikant, aber schwächer, unterscheiden sich also bezüglich der rechten und linken Seite eher stärker als die sagittalen Winkel. Es darf vermutet werden, dass der coronare Winkel einen indirekten Einfluss ausübt, der sich in der Korrelation zwischen dem Winkel von lateral mit der Strecke des Ableitungssignals nicht darstellen lässt.

Es besteht weiterhin kein systematischer Zusammenhang zwischen dem Trajektorienwinkel nach anterior oder sagittal und der Entfernung vom Zielpunkt, an dem der beste Stimulationseffekt erzielt werden konnte. Dies kann daran liegen, dass der Ort des besten Stimulationseffektes sich mit der vorliegenden Untersuchung, anatomisch keiner exakten Position innerhalb des STN oder in seiner Umgebung zuordnen lässt. Hier liegen also zu viele verschiedene Einflussgrößen vor, als dass diese in einer einfachen Korrelation ausgedrückt werden könnten.

Weder für das Auftreten von Stimulationsnebenwirkungen intraoperativ noch für das Entstehen von postoperativen, vor allem psychiatrischen Folgeerkrankungen konnte in der vorliegenden Untersuchung ein Zusammenhang mit dem Winkel der Trajektorie aufgedeckt werden. York et al. (2009) [122] beschreiben sowohl einen Effekt auf kognitive sowie psychische Veränderungen postoperativ durch die Zielpunktlokalisation als auch durch die Winkel der Trajektorien.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zur besseren Klärung des Einflusses der Trajektorie (siehe Hypothese 4) eine eigene Studie nötig wäre. Bezüg-

lich des Studiendesigns könnte ein Vergleich der unterschiedlichen Zugangswege (von frontal gegenüber frontoparietal) untersucht werden. Ein Zugang von frontal wird z.B. von anderen Arbeitsgruppen favorisiert, da dieser eine ausreichende Entfernung von den Ventrikeln sicherstellen und den STN in seiner größten Ausdehnung anterior-posterior erreichen würde.

17. Methoden-Kritik

Mit 52 Patienten konnte eine vergleichsweise große Patientenstichprobe untersucht werden. Da alle Patienten bihemispherisch implantiert wurden, ergibt sich eine Anzahl von 104 Elektrodenimplantationen. Diese wurden jedoch nicht als unabhängige Variablen behandelt, da sich die Planung der Implantation der zweiten Elektrode an der ersten orientiert. Es ist bei der Bewertung der Datenqualität allerdings zu berücksichtigen, dass es sich um teilweise nicht vollständige Datensätze handelt. Es wurde eine repräsentative Stichprobe der im untersuchten Zeitraum operierten Patienten herangezogen. Die Hypothesen wurden auf der Basis von retrospektiv gewonnenen Daten geprüft, sodass verschiedene Einflüsse auf Entscheidungsprozesse nicht ausgeschaltet werden konnten (Bias). Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich um operative Daten handelt. Die Bindung an ein Studiendesign kann aufgrund der intraoperativ für jeden Patienten unterschiedlichen Bedingungen ethisch nicht in jedem Fall vertreten werden. Ein standardisiertes operatives Vorgehen und ein einheitliches Schema bei der Operationsplanung sind aber gegeben. Dadurch wird eine Minimierung von Planungsungenauigkeiten und Fehlern im Operationsablauf erreicht, die auch ohne Einschluss in eine Studie erforderlich ist.

Allerdings ergeben sich Schwierigkeiten bei der Genauigkeit der Dokumentation der Daten. Zur Minimierung von dokumentationsbedingten Fehlern wurden aus diesem Grund mehrere Quellen herangezogen. Z. B. konnte die Elektrodenposition sowohl aus dem Operationsbericht als auch aus den Stimulations-

protokollen ersehen werden, die Daten der Mikroableitungen wurden zusätzlich zum Operationsbericht erneut anhand der Rohdaten ausgewertet. Dass eine vollständige Speicherung der Operationsplanung an der Stealth Station® nicht in jedem Fall erfolgt war, was am ehesten auf einen Programmierungsfehler (Bug) zurückzuführen ist, kann zu einer leichten Veränderung der ursprünglichen Daten geführt haben. Auch hier können das klare Ablaufschema und die genaue Definition der Koordinatenzuordnung, wie im Kapitel zur Operationsplanung beschrieben, die für jeden Planer bindend ist, größere Abweichungen verhindern. Zur Verbesserung der Datenqualität für wissenschaftliche Untersuchungen wäre also ein standardisiertes Dokumentationssystem für alle bei der Operation anfallenden Daten in einer Quelle wünschenswert.

Da die Platzierung der Elektroden bei allen Patienten nach dem gleichen Schema erfolgt bzw. den gleichen Kriterien unterliegt und mit 52 Patienten eine relativ große Stichprobe ausgewertet werden konnte, konnten die Hypothesen mit gutem Aussagewert geprüft werden. Die Fragestellungen konnten sich allerdings nur an den zur Verfügung stehenden Daten ausrichten.

Insgesamt muss konstatiert werden, dass sich die Hypothesenprüfung auf deskriptive und vergleichende Verfahren stützen musste, da keine adäquate Kontrollgruppe zum Patientenkollektiv erhebbar war.

18. Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass, bezogen auf den motorischen Teil des UPDRS, mit der angewendeten Operations- und Planungsstrategie eine signifikante Symptomreduktion erreicht werden konnte. Es ist ersichtlich, wie entscheidend die genaue präoperative Selektion der Patienten ist, die für eine THS infrage kommen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche präoperativ erhebbaren Prädiktoren bei konstanter Durchführung der Operation eine Aussage über den Erfolg der Operation erlauben. Hier sind zum einen die Symptomausprägung und der präoperative Krankheitsverlauf denkbar. Zum anderen kann auch das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt entscheidend sein. In diesem Zusammenhang spielt auch die gegenwärtige Diskussion über einen eventuellen neuroprotektiven Effekt der Stimulation im Sinne einer Verlangsamung des Krankheitsprogresses eine Rolle. Zurzeit ist die Festlegung des Operationszeitpunktes höchst individuell vom Verlauf der Erkrankung abhängig. Hierfür spricht auch in den vorliegenden Daten der fehlende statistische Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt und der Erkrankungsdauer (im Mittel 16 (SD: 6) Jahre). Bei schwerer Krankheitsmanifestation kann eine DBS unabhängig vom Alter nach wenigen Jahren indiziert sein. Andererseits spricht ein langsamer Krankheitsverlauf nicht gegen eine Operation im höheren Alter.

Bezüglich des besten Vorgehens bei der Operationsplanung und der Implantation der Elektroden muss ein ständiger Austausch zwischen den Operateuren und eine Anpassung der Operationstechnik an neue Entwicklungen erfol-

gen. So hat es sich als sinnvoll erwiesen, die Methode der invasiven Ventrikulographie zugunsten der MRT-basierten Zielpunktplanung aufzugeben. Nur ein interdisziplinärer Austausch ermöglichte die Umstellung von Läsionellen- auf Stimulationsverfahren.

Weitere Entwicklungen sind insbesondere im Bereich der Bildgebung zu erwarten. Immer genauere Abbildungen der Basalganglien insbesondere zur Minimierung von Artefakten in der Zielregion erscheinen viel versprechend [33]. Auch andere kernspintomographische Verfahren wie z.B. das "Diffusions Tensor Imaging" bieten neue Möglichkeiten. Diese Darstellung beruht auf spezifischen Gewebeeigenschaften wie der Isotropie und kann zunächst eine genaue Visualisierung von Faserverläufen wie beispielsweise der Pyramidenbahnen liefern. Vorstellbar wären hier eine genauere Analyse der durch Stimulation veränderten Gewebeeigenschaften und eine Darstellung einer Affektion angrenzender Faserbündel, um Erklärungen für Nebenwirkungen zu finden.

Da postoperativ z.Z. eine kernspintomographische Kontrolle der Elektrodenlage kaum möglich ist, ist nur die Verifizierung der Elektrodenplatzierung mittels CT möglich. Sowohl Auswirkungen des „brain shift“ als auch minimale Elektrodenverschiebungen beim Anbringen der Bohrlochkappe müssen untersucht werden.

Bezüglich der postoperativen Verhältnisse wäre eine genauere Analyse der Trajektorienwinkel und ihres Einflusses auf die Stimulationsergebnisse und die postoperativ vor allem psychopathologischen Nebenwirkungen relevant. Darüber hinaus erscheinen die weitere Erforschung der Stimulationswirkungen, sowie die Auswirkungen einer lokalen langzeit Stromstimulation wichtig. Sowohl Gewebsveränderungen als auch deren Einflüsse auf funktionelle Regelkreise sind interessant. Auf dem Gebiet der durch lokale Stromapplikation in-

duzierten Neuroplastizität sind in den nächsten Jahren wichtige Fortschritte zu erwarten.

Literaturverzeichnis

- [1] IBM SPSS Statistics Version 11.0.4 for MacOS X.
- [2] J.E. Ahlskog and M.D. Muenter. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, 16(3):448–458, 2001.
- [3] N.R. Al-Rodhan and P.J. Kelly. Pioneers of stereotactic neurosurgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 58:60–66, 1992.
- [4] G.E. Alexander, M.R. DeLong, and P.L. Strick. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.*, 9:357–81, 1986.
- [5] O.J. Andy, M.F. Jurko, and F.R. Sias. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg*, 20:860–870, 1963.
- [6] A. Antonini and W. Poewe. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson’s disease. *Lancet Neurologie*, 6:826–829, 2007.
- [7] M. von Aster, A. Neubauer, and R. Horn. *Wechsler adult intelligence scale III, Deutsche Version*. Harcourt, Frankfurt/M., 2006.
- [8] P. Bailey and G. Schaltenbrand. *Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.

- [9] A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, and J.K. Erbaugh. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4:561–571, 1961.
- [10] G. Becker and D. Berg. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives of transcranial ultrasound. *Movement Disorders*, 16(1):23–32, 2001.
- [11] B.-P. Bejjani, D. Dormont, B. Pidoux, J. Yelnik, P. Damier, I. Arnulf, A.-M. Bonnet, C. Marsault, Y. Agid, J. Philippon, and P. Cornu. Bilateral subthalamic stimulation for parkinson’s disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg*, 92:615–625, 2000.
- [12] A.-L. Benabid, A. Koudsie, A. Benazzouz, J.-F. Le Bas, and P. Pollak. Imaging of subthalamic nucleus and ventralis intermedius of the thalamus. *Movement Disorders*, 17(Suppl. 3):S123–S129, 2002.
- [13] A.-L. Benabid, P. Pollak, A. Louveau, S. Henry, and J. De Rougemont. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson’s disease. *Appl Neurophysiol.*, 50(1-6):344–346, 1987.
- [14] H. Bergman, T. Wichmann, and M.R. DeLong. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, 249:1436–1438, 1990.
- [15] D.K. Binder, G. Rau, and P.A. Starr. Hemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 80:28–31, 2003.

- [16] D.K. Binder, G. Rau, and P.A. Starr. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. *Neurosurgery*, 56:722–732, 2005.
- [17] P. Blomstedt, R.L. Sjöberg, M. Hansson, O. Bodlund, and M.I. Hariz. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(1):4–11, 2011.
- [18] F. Bonneville, M.L. Welter, C. Elie, S. Tezenas du Montcelo, D. Hasboun, D. Menuel, J.L. Houeto, A.M. Bonnet, V. Mesnage, B. Pidoux, S. Navarro, P. Cornu, Y. Agid, and D. Dormont. Parkinsons disease, brain volumes and subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*, 64(9):1598–1604, 2005.
- [19] J. Booij, G. Tissingh, A. Winogrodzka, and E.A. van Royen. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *European J of Nuclear Medicine*, 26(2):171–182, 1999.
- [20] H. Braak and K. Del Tredici. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70(13):1916–1925, 2008.
- [21] A.W. Bradley, A. Keyoumars, E.H. Heise, K.D. Foote, N. Torres, J. Mitrofanis, and A.-L. Benabid. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain*, 130:2129–2145, 2007.
- [22] E.J. Burton, I.G. McKeith, D.J. Burn, and J.T. O’Brien. Brain atrophy rates in Parkinson’s disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Movement Disorders*, 20(12):1571–1576, 2005.

- [23] P.D Charles, N. Van Blercom, P. Krack, S.L. Lee, J. Xie, G. Besson, A.-L. Benabid, and P. Pollak. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*, 24(59):932–934, 2002.
- [24] W. T. Clower. Lesions as therapy: surgical intervention in Parkinson’s disease. *Journal of the History of the Neurosciences*, 11(4):375–391, 2002.
- [25] V.A. Coenen, F. Gielen, I. Rohde, C. Fromm, M. Kronenbürger, S. Dammert, and V. Rohde. Subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson’s disease: how to find a far medial STN. *Minimal Invasive Neurosurgery*, 47(6):373–7, 2004.
- [26] R. Constantinescu, B. Holmberg, L. Rosengren, O. Corneliusson, B. Johnels, and H. Zetterberg. Ligth subunit of neurofilament triplet protein in the cerebrospinal fluid after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson’s disease. *Acta Neurol. Scand.*, 124(3):206–210, 2010.
- [27] E. Cuny, D. Guehl, P. Burbaud, C. Gross, V. Dousset, and A. Rougier. Lack of agreement between direct magnetic resonance imaging and statistical determination of a subthalamic target: the role of electrophysiological guidance. *J Neurosurg*, 97:591–597, 2002.
- [28] G-L. Defer, H. Widner, R-M. Marié, P. Rémy, and M. Levivier. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 14(4):572–584, 2001.
- [29] M.R. DeLong. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7):281–285, 1990.
- [30] P.P. Derost, L. Ouchchane, Morand.D., M. Ulla, P.M. Llorca, M. Barget, B. Debilly, J.J. Lemaire, and F. Durif. Is DBS-STN appropriate to treat

- severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*, 68:1345–1355, 2007.
- [31] R.C. Dodel, H. Höffken, J.C. Möller, B. Bornschein, T. Klockgether, T. Behr, W.H. Oertel, and U. Siebert. Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's disease: a decision-analytic approach. *Movement Disorders*, 18(Suppl. 7):S52–S62, 2003.
- [32] K.M. Eggert, G. Deuschl, T. Gasser, W.H. Oertel, G. Arnold, H. Baas, R. Dodel, H.M. Mehdorn, H. Przuntek, H. Reichmann, P. Riederer, S. Spieker, and C. Trenkwalder. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2005.
- [33] E. Elolf, V. Bockermann, T. Gringel, M. Knauth, P. Dechent, and G. Helms. Improved visibility of the subthalamic nucleus on high-resolution stereotactic MR imaging by added susceptibility (T2*) contrast using multiple gradient echoes. *American Journal of Neuroradiology*, 28:1093–1094, 2007.
- [34] M.U. Ferraye, B. Debû, V. Fraix, L. Goetz, C. Ardouin, J. Yelnik, C. Henry-Lagrange, E. Seigneuret, B. Piallat, P. Krack, J.-F. Le Bas, A.-L. Benabid, S. Chabardès, and P. Pollak. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 133:205–214, 2010.
- [35] K.A. Follett, F.M. Weaver, M. Stern, K. Hur, C.L. Harris, P. Lou, W.J. Marks, J. Rothlind, O. Sagher, C. Moy, R. Pahwa, K. Burchiel, P. Hogarth, E.C. Lai, J.E. Duda, K. Holloway, A. Samii, S. Horn, F.M. Bronstein, G. Stoner, P.A. Starr, R. Simpson, G. Baltuch, A.A. De Salles, G.D. Huang, and D.J. Reda. Pallidal versus subthalamic deep-brain-stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 362:2077–91, 2010.

- [36] M. Folstein, S.E. Folstein, and P.R. McHugh. Mini-Mental State, a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3):189–198, 1975.
- [37] E.M. Gabriel and B.S. Nashold. Evolution of neuroablative surgery for involuntary movement disorders: a historical review. *Neurosurgery*, 42(3):575–590, 1998.
- [38] T. Gasser, M. Frings, M. Gerwig, O. Müller, H.C. Diener, and U. Sure. Tiefe Hirnstimulation in der Neurologie- Indikationen und Ergebnisse. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78:107–117, 2010.
- [39] D.-y. Geng, Y.-Y. Li, and C.-S. Zee. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson’s disease. *Neurosurgery*, 58:256–262, 2006.
- [40] A. Gorgulho, A.A. De Salles, L. Frighetto, and E. Behnke. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg*, 102:888–896, 2005.
- [41] C. Hamani and J.N. Nóbrega. Deep brain stimulation in clinical trials and animal models of depression. *European Journal of Neuroscience*, 32:1109–1117, 2010.
- [42] W. Hamel, U. Fietzek, A. Morsnowski, B. Schrader, J. Herzog, D. Weinert, G. Pfister, D. Müller, J. Volkmann, G. Deuschl, and H.M. Mehdorn. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74:1036–1046, 2003.

- [43] M.I. Hariz. Complications of deep brain stimulation surgery. *Movement Disorders*, 17(Suppl.3):162–166, 2002.
- [44] M.I. Hariz. Safety and risk of microelectrode recording in surgery for movement disorders. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 78:146–157, 2002.
- [45] M.I. Hariz and M.M. Robertson. Gilles de la tourette syndrome and deep brain stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 32:1128–1134, 2010.
- [46] R. Hassler and T. Riechert. Wirkung der Reizung und Koagulation in den Stammganglien bei stereotaktischen Hirnoperationen. *Der Nervenarzt*, 32(3):97–109, 1961.
- [47] R.A. Hauser, O. Rascol, A.D. Korczyn, A.J. Stoessl, R.L. Watts, W. Poewe, P.P. De Deyn, and A.E. Lang. Ten-year follow-up of Parkinson’s disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement Disorders*, 22(16):2409–2417, 2007.
- [48] W.I. Haynes and L. Mallet. High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorders: the search for a valid circuit. *European Journal of Neuroscience*, 32:1118–1127, 2010.
- [49] C. Helmstaedter, M. Lendt, and S. Lux. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Beltz, Göttingen, 2001.
- [50] J. Herzog, U. Fietzek, W. Hamel, A. Morsnowski, F. Steigerwald, B. Schrader, D. Weinert, G. Pfister, D. Müller, H.M. Mehdorn, G. Deuschl, and J. Volkmann. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 19(9):1050–1099, 2004.

- [51] C.R. Honey, C. Berk, R.S. Palur, and M. Schulzer. Microelectrode recording for pallidotomy: Mandatory, beneficial or dangerous? *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 77:98–100, 2001.
- [52] S. Hunsche, D. Sauner, M. Maarouf, J. Poggenborg, K. Lackner, V. Sturm, and H. Treuer. Intraoperative X-ray detection and MRI-based quantification of brain shift effects subsequent to implantation of the first electrode in bilateral implantation of deep brain stimulation electrodes. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 87:322–392, 2009.
- [53] Z. Israel and K. J. Burchiel. *Microelectrode Recording in Movement Disorder Surgery*. Thieme Medical, New York, 2004.
- [54] E. Kalbe, J. Kessler, P. Calabrese, R. Smith, A.P. Passmore, M. Brand, and R. Bullock. Demtect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(2):136–143, 2004.
- [55] G.A. Kang, S. Heath, J. Rothlind, and P.A. Starr. Long term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(3):272–277, 2011.
- [56] G. Kleiner-Fisman, J. Herzog, D.N. Fisman, F. Tamma, K.E. Lyons, R. Pahwa, A.E. Lang, and G. Deuschl. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*, 21(Suppl. 14):S290–S304, 2006.
- [57] F. Klix and K. Rautenstrauch-Goede. *Turm von Hanoi*. Hogrefe, Göttingen, 1967.

- [58] B.H. Kopell, A.R. Rezai, J. Woo Chang, and J. Vitek. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(Suppl.14):S238–S246, 2006.
- [59] J. K. Krauss and J. Volkmann. *Tiefe Hirnstimulation*. Steinkopf, Darmstadt, 2004.
- [60] J.K. Krauss. Surgical treatment of dystonia. *European Journal of Neurology*, 17(Suppl.1):97–101, 2010.
- [61] M.L Kringelbach, A.L. Green, S.L.F. Owen, P.M. Schweder, and T.Z. Aziz. Sing the mind electric- principles of deep brain stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 32:1070–1079, 2010.
- [62] N. Kumar, J.A. Van Gerpen, J.H. Bower, and J.E. Ahlskog. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Movement Disorders*, 20(3):342–366, 2005.
- [63] A.M. Kuncel, S.E. Cooper, and M.G. Warren. A method to estimate the spatial extent of activation in thalamic deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 119:2148–2158, 2008.
- [64] L.V. Laitinen, A.T. Bergheim, and M.I. Hariz. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 58:14–21, 1992.
- [65] R. Levy, T.R. Deer, and J. Henderson. Intracranial neurostimulation for pain control: A review. *Pain Physician*, 13:157–165, 2010.
- [66] P. Limousin, P. Pollak, A. Benazzouz, D. Hoffmann, J.-F. Le Bas, E. Broussolle, J.E. Perret, and A.-L. Benabid. Effect on parkinsonian signs and

- symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*, 345(14):91–95, 1995.
- [67] P. Limousin, J.D. Speelman, F. Gielen, and M. Janssens. Multicenter european study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66:289–296, 1999.
- [68] H. Luellman, K. Mohr, and M. Wehling. *Pharmakologie und Toxikologie*, volume 15. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- [69] V. Marshall and D. Grosset. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Movement Disorders*, 18(12):1415–1423, 2003.
- [70] C. Meindorfner, Y. Körner, C. Möller, K. Stiasny-Kolster, W.H. Oertel, and H.P. Krüger. Driving in Parkinson’s disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Movement Disorders*, 20(7):832–842, 2005.
- [71] J.C. Möller, Y. Körner, Dodel R.C., C. Meindorfner, K. Stiasny-Kolster, A. Spottke, H.P. Krüger, and W.H. Oertel. Pharmacotherapy of Parkinson’s disease in germany. *J Neurol*, 252(926-935), 2005.
- [72] J.G. Nutt. Continuous dopaminergic stimulation: Is it the answer to the motor complications of levodopa? *Movement Disorders*, 22(1):1–9, 2007.
- [73] C.W. Olanow, J.A. Obeso, and F. Stocchi. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson’s disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurologie*, 5:677–687, 2006.
- [74] P.A. Osterrieth. Le test de copie d’une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30:206–356, 1944.
- [75] R. Pahwa, S.B. Wilkinson, J. Overman, and K.E. Lyons. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients

- with Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 83:80–83, 2005.
- [76] J. Parkinson. Essay on the shaking palsy. (*Original monograph by Sherwood, Neely and Jones (London 1817)*) *J Neuropsychiatry clin. Neurosci.*, 14(2):223–236, 2002.
- [77] N.K. Patel, P. Heywood, K. O'Sullivan, R. McCarter, S. Love, and S. Gill. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*, 126:1136–1145, 2003.
- [78] P. Plaha, Y. Ben-Shlomo, N.K. Patel, and S. Gill. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain*, 129:1732–1747, 2006.
- [79] C. Ploenes, S. Sharp, and M. Martin. Der Uhrentest: Das Zeichnen einer Uhr zur Erfassung kognitiver Störungen bei geriatrischen Patienten. *Zeitschrift für Gerontologie*, 27:246–252, 1994.
- [80] K. Poeck and W. Hacke. *Neurologie*, volume 12. Auflage. Springer, Heidelberg, 2006.
- [81] O. Rascol, D.J. Brooks, A.D. Korczyn, P.P. De Deyn, C.E. Clarke, and A.E. Lang. Fünf-Jahres-Studie über die Inzidenz von Dyskinesien bei Patienten mit Parkinson-Krankheit im Frühstadium, die mit Ropinirol oder Levodopa behandelt wurden. *The New England Journal of Medicine*, 342:1484–91, 2000.
- [82] M. C. Rodriguez-Oroz, M. Rodriguez, J. Guridi, K. Mewes, V. Chockman, and J. Vitek. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain*, 124:1777–1790, 2001.

- [83] J. Rosenow, K. Das, R.L. Rovit, and W.T. Couldwell. Irving S. Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 78:95–112, 2002.
- [84] H. Russmann, J. Ghika, J.-G. Villemure, B. Robert, J. Bogousslavsky, P.R. Burkhard, and F.J.G. Vingerhoets. Subthalami nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*, 63:1952–1954, 2004.
- [85] C.A. Sansur, R.C. Frysinger, N. Pouratian, F. Kai-Ming, M. Bittl, R.J. Oskouian, E.R. Laws, and W.J. Elias. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. *J Neurosurg*, 107:998–1003, 2007.
- [86] G. Schaltenbrand. Personal observations on the development of stereotaxy. *Confinia Neurol.*, 37(4):410–416, 1975.
- [87] G. Schaltenbrand and W. Wahren. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977.
- [88] A. Schnitzler, G. Fuchs, H. Baas, U. Dillmann, R. Hilker, and M. Oechsner. Early deep brain stimulation for Parkinson’s disease? *Fortschr Neur Psychiat*, 78(Supp.1):37–40, 2010.
- [89] B. Schrader, W. Hamel, D. Weinert, and H.M. Mehdorn. Documentation of electrode localization. *Movement Disorders*, 17(Suppl.3):167–174, 2002.
- [90] M. Schüpbach, M. Gargiulo, M.L. Welter, L. Mallet, C. Béhar, J.L. Houeto, D. Maltête, V. Mesnage, and Y. Agid. Neurosurgery in Parkinson disease: A distressed mind in a repaired body? *Neurology*, 66(2):1811–16, 2006.
- [91] M. Schüpbach, D. Maltête, J.L. Houeto, S. Tezenas du Montcelo, L. Mallet, M.L. Welter, M. Gargiulo, C. Béhar, A.M. Bonnet, V. Czernecki, B. Pidoux,

- S. Navarro, D. Dormont, P. Cornu, and Y. Agid. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease. *Neurology*, 68:267–271, 2007.
- [92] C. Serra, P. Picozzi, A. Franzini, A. Vimercati, M.A. Volontè, L. Leocani, A. Falini, and P. Mortini. How to assess active contact coordinates in deep brain stimulation surgery? comparison of three methods for determining the position of the active contact. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 88:67–74, 2010.
- [93] S.A. Shah and N.D. Schiff. Central thalamic deep brain stimulation for cognitive neuromodulation - a review of proposed mechanisms and investigational studies. *European Journal of Neuroscience*, 32:1135–1144, 2010.
- [94] J. Siegfried and S. Blond. *The neurosurgical treatment of Parkinson's disease and other movement disorders*. Williams and Wilkins Europe Ltd, 1997.
- [95] F. Sixel-Döring. Persönliche Korrespondenz, Dezember 2006.
- [96] F. Sixel-Döring. Patientenauswahl und Vorbereitung. Vortrag im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung zu Neuromodulationsverfahren in Marburg, November 2006.
- [97] F. Sixel-Döring, C. Trenkwalder, C. Kappus, and D. Hellwig. Skin complications in deep brain stimulation for Parkinson's disease: frequency, time course, and risk factors. *Acta Neurochirurgica*, 152:195–200, 2010.
- [98] J.D. Speelman and D.A. Bosch. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. *Movement Disorders*, 13(3):582–88, 1998.

- [99] J.D. Speelman, M.F. Contarino, P.R. Schuurman, M. Tijssen, and R. De Bie. Deep brain stimulation for dystonia: Patient selection and outcomes. *European Journal of Neurology*, 17(Suppl.1):102–106, 2010.
- [100] E.A. Spiegel and H.T. Wycis. *Stereoencephalotomy: I. Methods and Stereotaxis Atlas of the Human Brain*. Grune Stratton, New York, 1952.
- [101] E.A. Spiegel, H.T. Wycis, M. Marks, and A.J. Lee. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, 10:349–350, 1947.
- [102] E.A. Spottke, J. Volkmann, D. Lorenz, P. Krack, A.M. Smala, V. Sturm, A. Gerstner, K. Berger, D. Hellwig, G. Deuschl, J.H. Freund, W.H. Oertel, and R.C. Dodel. Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson’s disease treated with deep brain stimulation. *J Neurol*, 249:759–766, 2002.
- [103] M. Steiger. Constant dopaminergic stimulation by transdermal delivery of dopaminergic drugs: a new treatment paradigm in Parkinson’s disease. *European Journal of Neurology*, 15:6–15, 2008.
- [104] A. Sudhyadhorn, I.U. Haq, D.F. Kelly, M.S. Okun, and F.J. Bova. A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: the fast gray matter acquisition T1 inversion recovery (FGATIR). *NeuroImage*, 47:44–52, 2007.
- [105] E. Svännilsson, A. Torvik, R. Lowe, and L. Leksell. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. a clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 35(3):358–377, 1960.
- [106] J. Talairach. *Atlas d’anatomie stéréotaxique: repérage radiologique indirect des noyaux gris centraux des régions mésencéphalo-sous-optique et hypothalamique de l’homme*. Masson, Paris, 1957.

- [107] T. Taoka, H. Hirabayashi, H. Nakagawa, M. Sakamoto, S. Kitano, K. Takahama, T. Akashi, T. Miyasaka, S. Iwasaki, N. Kurita, T. Sakaki, and K. Kichikawa. β -kerokeru signänd "dent internal-capsule signidentification guide for targeting the subthalamic nucleus for palcement of deep brain stimulation electrodes. *Neuroradiology*, 51:11–16, 2009.
- [108] B.R. Thanvi, T. Lo, and T. Robinson. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med Journal*, 83:384–388, 2007.
- [109] B.R. Thanvi and T.C. Lo. Long term motor complications of levodopa: Clinical features, mechanisms and management strategies. *Postgrad Med Journal*, 80:452–558, 2004.
- [110] H. Toda, N. Swawamoto, T. Hanakawa, H. Saiki, S. Matsumoto, R. Okumura, M. Ishikawa, H. Fukuyama, and N. Hashimoto. A novel composite targeting method using high-field magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurosurg*, 111:727–745, 2009.
- [111] M. Trepel. *Neuroanatomie*. Urban Fischer, München, 3. auflage edition, 2004.
- [112] L. Vankatraghavan, M. Luciano, and P. Manninen. Anesthetic management of patients undergoing deep brain stimulator insertion. *Anesth. Analg.*, 110(4):1138–45, 2010.
- [113] J. Volkmann, P. Fogel, and P. Krack. Postoperatives neurologisches Management bei Stimulation des Nucleus subthalamicus. *Aktuelle Neurologie*, 27(Suppl.1):S23–S39, 2000.
- [114] S. Volz, E. Hattingen, C. Preibisch, T. Gasser, and R. Deichmann. Reduction of susceptibility-induced signal losses in multi-gradient-echo images:

- Application to improved visualization of the subthalamic nucleus. *NeuroImage*, 45:1135–1143, 2009.
- [115] M.L. Welter, D. Grabli, and M. Vidailhet. Deep brain stimulation for hyperkinetic disorders: Dystonia, traidive dyskinesia and tics. *Current Opinion in Neurology*, 23:420–425, 2010.
- [116] K. Wester and E. Hauglie-Hanssen. Stereotaxic thalamotomy- experiences from the levodopa era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:427–30, 1990.
- [117] A. Williams, S. Gill, T. Verma, C. Jenkinson, N. Quinn, R. Mitchell, R. Scott, N. Ives, C. Rick, J. Daniels, S. Patel, and K. Wheatley. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson’s disease (PD-SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology*, 9(6):581–591, 2010.
- [118] D. Winkler, M. Tittgemeyer, J. Schwarz, C. Preul, K. Strecker, and J. Meixensberger. The first evaluation of brain shift during functional neurosurgery by deformation field analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(8):1161–1163, 2005.
- [119] K. Witt, C. Daniels, J. Reiff, P. Krack, J. Volkmann, M.O. Pinsker, M. Krause, V. Tronnier, M. Kloss, A. Schnitzler, L. Wojtecki, K. Bötzel, A. Danek, R. Hilker, V. Sturm, A. Kupsch, E. Karner, and G. Deuschl. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson’s disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurologie*, 7:605–14, 2008.
- [120] T. Yokoyama, N. Ando, K. Sugiyama, S. Akamine, and H. Namba. Relationship of stimulation site location within the subthalamic nucleus region

- to clinical effects on parkinsonian symptoms. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 84:170–175, 2006.
- [121] M.K. York, M. Dulay, A. Macias, H.S. Levin, R. Grossman, R. Simpson, and J. Jankovic. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79:789–795, 2008.
- [122] M.K. York, E.A. Wilde, R. Simpson, and J. Jankovic. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *Journal of the Neurological Sciences*, 287:159–171, 2009.
- [123] T.A. Zesiewicz, K.L. Sullivan, and R.A. Hauser. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson’s disease: epidemiology, etiology and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7:302–318, 2007.
- [124] X.L. Zhu, W. Hamel, B. Schrader, D. Weinert, J. Hedderich, J. Herzog, J. Volkmann, G. Deuschl, D. Müller, and H.M. Mehdorn. Magnetic resonance imaging-based morphometry and landmark correlation of basal ganglia nuclei. *Acta Neurochirurgica*, 144:959–969, 2002.
- [125] K. Zilles and G. Rehkämper. *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer, Heidelberg, 3. auflage edition, 1998.
- [126] L. Zrinzo, A. Van Hulzen, A. Gorgulho, P. Limousin, M.J. Staal, A.A. De Salles, and M.I. Hariz. Avoiding the ventricle: a simple step to improve accuracy of anatomical targeting during deep brain stimulation. *J Neurosurg*, 110:1283–1290, 2009.
- [127] W. Zung. A Self-Rating Depression Scale. *Archives of General Psychiatry*, 12:63–70, 1965.

Abbildungsverzeichnis

3.1. Schematische Darstellung der anatomischen Lage der Basalganglien im coronaren Hirnanschnitt (Abb. aus dem Internet)	23
3.2. Schematische Darstellung der physiologischen Interaktion der Basalganglien nach Zilles, Rehkämper 1998 (S.277 [125])	26
3.3. Dopaminsynthese	29
6.1. Riechert-Mundinger-Rahmen ®	61
6.2. Montierter stereotaktischer Ring mit Fiducial-Marker-Platten . . .	62
6.3. Durchführung eines Pointmerge	64
6.4. 3D-Modell des Schädels	65
6.5. Erstellen des internen Koordinatensystems anhand der anterioren und der posterioren Kommissur	67
6.6. Abweichung des Beispielzielpunktes (rot) vom tatsächlichen Zielpunkt (violett) links	68
6.7. Bestimmung des Zielpunkts im T2-gewichteten MRT	69
6.8. Zielpunktsimulator zur intraoperativen Simulation des Elektrodenvorschubes	70
6.9. Bohrlochtrepanation und Elektrodenvorschub durch die Operateure	71
6.10. Leadpoint®, Medtronic, zur intraoperativen Mikroableitung und Teststimulation	72
6.11. Charakteristisches Ableitungssignal eines STN	73

6.12. Mikroelektrodevorschub, schematische Darstellung, Microdrive [®] , Medtronic	74
6.13. Intraoperative Evaluation von Symptomunterdrückung und Nebenwirkungen bei der Teststimulation durch die Neurologin . . .	76
6.14. Volkmann-Schema der anatomischen Zuordnung von Nebenwirkungen bei Teststimulation [113] (Abb. mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags)	77
6.15. Vierpolige Elektrodenpitze	79
6.16. Röntgenbild des Schädels mit der Teststimulationselektrode . . .	80
6.17. Subtraktionsröntgen nach Entfernung der Teststimulationselektrode	81
6.18. Kontrolle der endgültigen Elektrodenplatzierung	81
7.1. Winkel der Trajektorien nach anterior in sagittaler Ansicht	86
7.2. Winkel der Trajektorie nach lateral in coronarer Ansicht	86
7.3. Messung des Abstands der Trajektorien zur Kranznaht in axialer Ansicht	89
9.1. Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv	102
9.2. Korrelation des Alters zum Operationszeitpunkt mit der Dauer der Erkrankung	102
10.1. Funktionelles Koordinatensystem, ausgehend vom mittkommisuralen Punkt (MCP) in coronarer Ansicht	105
10.2. Funktionelles Koordinatensystem, ausgehend vom mittkommisuralen Punkt (MCP) in sagittaler Ansicht	106
12.1. Häufigkeiten des Abstandes vom Zielpunkt bei Beginn des Ableitungssignals für rechts und links zusammengefasst	115

12.2. Häufigkeiten des Abstandes vom Zielpunkt bei Ende des Ableitungssingals für rechts und links zusammengefasst	115
12.3. Lokalisation von Ableitungsbeginn und -ende, vom bestem Stimulationsergebnis und von der Platzierung der Elektrodenspitze rechts	117
12.4. Lokalisation von Ableitungsbeginn und -ende, vom bestem Stimulationsergebnis und von der Platzierung der Elektrodenspitze links	118
12.5. Korrelation des Endes des Ableitungssignals und des Ortes mit dem besten Stimulationseffekt rechts und links	119
12.6. Korrelation der Nadeltiefe und des Endes des Ableitungssignals rechts und links	120
12.7. Korrelation des Ortes des besten Stimulationsergebnisses mit der Nadeltiefe rechts und links	120
13.1. Häufigkeitsverteilung des Abstands vom Zielpunkt bei Stimulation an Position a rechts und links	123
13.2. Häufigkeitsverteilung des Abstands vom Zielpunkt bei Stimulation an Position b rechts und links	124
13.3. Häufigkeitsverteilung des Abstands vom Zielpunkt bei Stimulation an Position c rechts und links	124
14.1. Trajektorienwinkel von sagittal und coronar	128
14.2. Lokalisation der vierpoligen Stimulationselektrode im Verhältnis zur Lage des STN, sagittal	131
14.3. Lokalisation der vierpoligen Stimulationselektrode im Verhältnis zur Lage des STN, coronar	131

14.4. Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom sagittalen Winkel rechts (0=keine Nebenwirkungen)	133
14.5. Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom sagittalen Winkel links (0=keine Nebenwirkungen)	134
14.6. Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom coronaren Winkel rechts (0=keine Nebenwirkungen)	134
14.7. Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom coronaren Winkel links (0=keine Nebenwirkungen)	135
15.1. Vergleich der Ergebnisse des präoperativen mit dem UPDRS III ein Jahr postoperativ	139
15.2. Häufigkeitsverteilung der Differenzen der motorischen Verbes- serung im UPDRS III prä- und postoperativ	140
A.1. Teststimulationsprotokoll rechts	188
A.2. Teststimulationsprotokoll links	189
A.3. Dokumentation der Ableitung, der Teststimulationspunkte und der Elektrodenposition rechts	190
A.4. Dokumentation der Ableitung, der Teststimulationspunkte und der Elektrodenposition links	191
A.5. Auftreten von keinen Nebenwirkungen an den Stimulationspo- sitionen A, B und C	195
A.6. Auftreten von Dyskinesien der oberen und unteren Extremitäten als Hinweis auf die korrekte Lage im STN an den Positionen A, B und C	196
A.7. Auftreten von Dyskinesien des Mundes und der oberen Extre- mitäten sowie Auftreten von Sprachstörungen an den Positionen A, B und C	197

A.8. Auftreten von Parästhesien an den Händen oder dem Gesicht bei Stimulation des Lemniscus medialis an den Positionen A, B und C	198
A.9. Auftreten von Nebenwirkungen an den Augen wie Blickdeviati- on oder unwillkürliche Augenbewegungen an den Positionen A, B und C	199
A.10. Auftreten einer Aktivierung des Sympathikus mit vegetativen Nebenwirkungen, Schwitzen, Flush und Mydriasis an den Po- sitionen A, B und C	200
A.11. Auftreten einer Verschlechterung der Akinese als Zeichen der Sti- mulation der Substantia nigra an den Positionen A, B und C . . .	201

Tabellenverzeichnis

10.1. Kennwerte der funktionellen Koordinaten	104
10.2. Interkorrelationstabelle der Koordinaten und der anatomischen Parameter	108
13.1. Mittelwerte (und Mediane) der Teststimulationspunkte	123
13.2. Kontingenztabelle der Häufigkeit aufgetretener Nebenwirkun- gen (Erwartungswerte in Klammern)	125
14.1. Winkel im Zusammenhang mit postoperativen Nebenwirkungen	135
15.1. Dauerhaft stimulierte Pole ein Jahr postoperativ	141
16.1. Vergleich der Messungen der anatomischen Verhältnisse	144
A.1. Wechsel der Trajektorie und Ableitungserfolg rechts	202
A.2. Wechsel der Trajektorie und Ableitungserfolg links	202
A.3. Korrelation des endgültigen Stimulationspols mit den Ableitungs- daten	203
A.4. Korrelation des endgültigen Stimulationspols mit dem Ort des besten Stimulationsergebnisses und der Elektrodentiefe	203

Teil VI.

Anhang

A. Anhang

A.1. UPDRS Teil III

A.1.1. Motorische Untersuchung

- Sprache
 1. Normal
 2. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
 3. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
 4. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen
 5. Unverständlich
- Gesichtsausdruck
 1. Normal
 2. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht“ sein
 3. Leichte aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes
 4. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet
 5. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um ca. 7 mm auseinander
- Ruhetremor
 1. Keiner

2. Leicht und selten vorhanden
 3. Geringe Amplitude persistierend oder mäßige Amplitude aber nur intermittierend
 4. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
 5. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
- Aktions- oder Haltetremor der Hände
 1. Fehlt
 2. Leicht; bei Bewegung vorhanden
 3. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden
 4. Mäßige Amplitude, sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung
 5. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend
 - Rigidität Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden.
 1. Fehlt
 2. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
 3. Leicht bis mäßig
 4. Ausgeprägt, voller Bewegungsumfang bleibt jedoch erhalten
 5. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen
 - Fingerklopfen
 - Handbewegungen
 - Rasch wechselnde Bewegungen der Hände

- Agilität der Beine
- Aufstehen vom Stuhl
- Haltung
- Gang
- Haltungsstabilität
- Bradykinese und Hypokinese des Körpers

A. Anhang

A.2. Beispiel eines Stimulationsprotokolls

Macro Stimulation:
Marburg

Date: 13.1.05
Brain Target + side: STN Trajectory:

Symptom code: R = Rigidity
T = Tremor
A = Akinesia

Symptom score: 0 = Baseline
+ = 25% improved
++ = 50% improved
+++ = 75% improved
++++ = symptom gone

Position	Stim Ampl. (mA)	Stim Freq. (Hz)	Stim PW (uS)	Effect on Symptoms	Side effects
-4	0	0	0	R=3 A=2 T=1	
	1	130	60	R=+++ A=+ T=1	
	2	"	"	R=+++ A=+++ T=2	+2.1.12
	3	"	"	R=+++ A=+++ T=2	
	4	"	"	R=+++ A=+++ T=2	
-2	0	0	0	R=+2 A=2 T=	
	1	130	60	R=++ A=+++ T=	
	2	"	"	R=++ A=+++ T=	+15
	3	"	"	R=++ A=+++ T=	
0	0	0	0	R=1-2 A=2 T=	
	1			R= A=	
	2				
	3				

ÜBCKAR

Abbildung A.1.: Teststimulationsprotokoll rechts

A. Anhang

Macro Stimulation:
Marburg

Date: 13.1.05
Brain Target + side: STN L Trajectory:

Symptom code: R = Rigidity
T = Tremor
A = Akinesia

Symptom score: 0 = Baseline
+ = 25% improved
++ = 50% improved
+++ = 75% improved
++++ = symptom gone

Position	Stim Ampl. (mA)	Stim Freq. (Hz)	Stim PW (uS)	Effect on Symptoms			Side effects
-3	0	0	0	R=2	A=3	T=1	Von HAKAW-BE ANFANG
	1	130	60	R=+	A=+	T=+	
	2	130	60	R=+++	A=++	T=+++	
	3	130	60	R=++++	A=+++	T=+++	
	4	130	60	R=++++	A=+++	T=+	
-1	0	0	0	R=1	A=1-2	T=0	SEITGEFALLT
	1	130	60	R=+++	A=+++	T=+	
	2	"	"	R=+++	A=+++	T=+	32
	3	"	"	R=+++	A=+++	T=+	
	4	"	"	R=+++	A=+++	T=+	
+1	0	0	0	R=1	A=1	T=0	
	1	130	60	R=+++	A=+++	T=+	
	2	"	"	R=+++	A=+++	T=+	
	3	"	"	R=+++	A=+++	T=+	
	4	"	"	R=	A=	T=	AKINON VANSCHNACHEN


Abbildung A.2.: Teststimulationsprotokoll links

A. Anhang

Micro electrode recording

Center: Marburg Date: 13.05

Surgeon: Brain Target: STN R



	Center	Anterior	Posterior	Medial	Lateral	DBS Position
-10.0						
-9.5						
-9.0						
-8.5						
-8.0						
-7.5						
-7.0						
-6.5						
-6.0						
-5.5						
-5.0						
-4.5						
-4.0						
-3.5						
-3.0						
-2.5						
-2.0						
-1.5						
-1.0						
-0.5						
Target						
+0.5						
+1.0						
+1.5						
+2.0						
+2.5						
+3.0						
+3.5						
+4.0						
+4.5						
+5.0						


Abbildung A.3.: Dokumentation der Ableitung, der Teststimulationspunkte und der Elektrodenposition rechts

A. Anhang

Micro electrode recording

Center: Marburg Date: 13.1.05

Surgeon: Brain Target: STN L/RHS



	Center	Anterior	Posterior	Medial	Lateral	DBS Position
-10.0						
-9.5						
-9.0						
-8.5						
-8.0						
-7.5						
-7.0						
-6.5						
-6.0						
-5.5						
-5.0						
-4.5						
-4.0						
-3.5						
-3.0						
-2.5						
-2.0						
-1.5						
-1.0						
-0.5						
Target						
+0.5						
+1.0						
+1.5						
+2.0						
+2.5						
+3.0						
+3.5						
+4.0						
+4.5						
+5.0						

Handwritten notes on the form:

- A vertical line with arrows at the top and bottom is drawn in the 'Center' column, spanning from approximately -3.0 to +1.5.
- The word 'STN' is written in the 'Center' column next to the +1.5 mark.
- Vertical rectangles are drawn in the 'DBS Position' column at approximately -6.0, -4.0, -3.0, -1.0, and +1.5.
- A small '+' sign is written next to the rectangle at +1.5.

Abbildung A.4.: Dokumentation der Ableitung, der Teststimulationspunkte und der Elektrodenposition links

A.3. Kontrollvariablen

Die im Folgenden aufgeführten Variablen sind nicht in die Hypothesenprüfung mit eingegangen, sondern dienen der internen Kontrolle.

Planungsdaten

- Verwendetes Planungssystem (FrameLink[®]4 oder FrameLink[®]5)
- Vollständigkeit der Planungsdaten (ganz-/ unvollständig erhalten/rekonstruiert)
- Fusionsmethode (Auto- oder Pointmerge)
- Volumenfehler
- Stereotaktische Koordinaten:
 - der anterioren Kommissur
 - der posterioren Kommissur
 - der Mittelpunkte (auf dem Aquädukt und der Falx cerebri)
 - der Zielpunkte rechts und links
 - der Atlaszielpunkte rechts und links
 - der Eintrittspunkte der Trajektorie auf Höhe des Durchtritts durch die Dura mater
- Einstellungen am Mikrodrive:
 - Höhenwinkel
 - Seitenwinkel
 - Nadeltiefe
 - Lateralität
 - Vertikalität

Mikroableitungsdaten

- Ableitungssignal in mm Abstand vom Zielpunkt
 - des Thalamus
 - der Substantia nigra

Teststimulation

- Voltstärke zur Besserung des Rigors in Position A, B und C
- Voltstärke zur Besserung des Tremors in Position A, B und C
- Voltstärke zur Besserung der Akinese in Position A, B und C

Allgemeine Informationen

- Patientenidentifikationsnummer (PID)
- Operationstermin

A.4. Gruppenbildung der Nebenwirkungen

Aufgetretenen Nebenwirkungen aus den Stimulationsprotokollen:

- 0 = keine Nebenwirkungen
- 1 = Augenbewegungen und Blickdeviationen
- 2 = Dyskinesien Mund
- 3 = Dyskinesien obere Extremitäten
- 4 = Dyskinesien untere Extremitäten
- 5 = Übelkeit
- 6 = Verschlechterung von Symptomen

- 7 = Parästhesien
- 8 = Sprachstörungen
- 9 = Luftnot
- 10 = Mydriasis

Bildung von Nebenwirkungsgruppen anhand der Lokalisation:

- 0 = Keine Nebenwirkungen
- 1 = Korrekte Lage im STN: Dyskinesien der Extremitäten (4 und 3/4)
- 2 = Kapselantwort (lateral des STN): Dyskinesien des Mundes, obere Extremitäten und Sprachstörung sowie selten Blickdeviation (Zusammengefasst: 2, 3, 8, 2/5, 1/2/5, 2/3/4)
- 3 = Lemniscus medialis (posterior und ventral) des STN: Parästhesien von Hand und Gesicht (7, 7/1, 10/7, 6/7)
- 4 = Okulomotorische Fasern (medial des STN): Blickdeviation und Augenbewegungen mit z.T. Mydriasis (1, 1/5)
- 5 = Sympathikusaktivierung (Vordergrenze STN): vegetative NW, Schwitzen, Flush, Mydriasis (9, 5, 10)
- 6 = Substantia nigra (ventrale Grenze): Reduktion des Rigors, aber verstärkte Akinese (6)

A.4.1. Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen

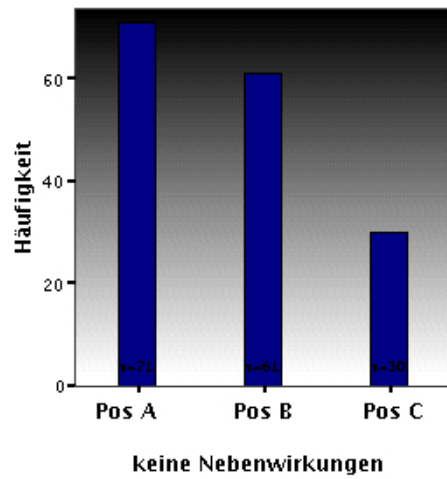


Abbildung A.5.: Auftreten von keinen Nebenwirkungen an den Stimulationspositionen A, B und C

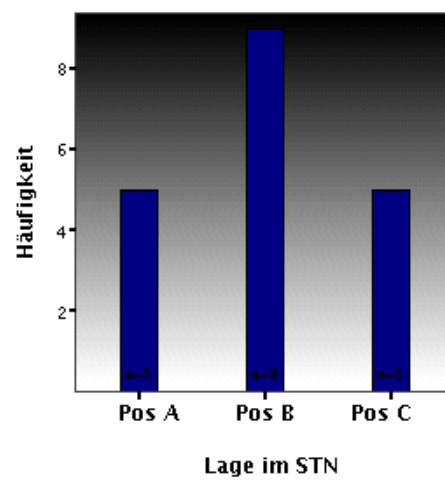


Abbildung A.6.: Auftreten von Dyskinesien der oberen und unteren Extremitäten als Hinweis auf die korrekte Lage im STN an den Positionen A, B und C

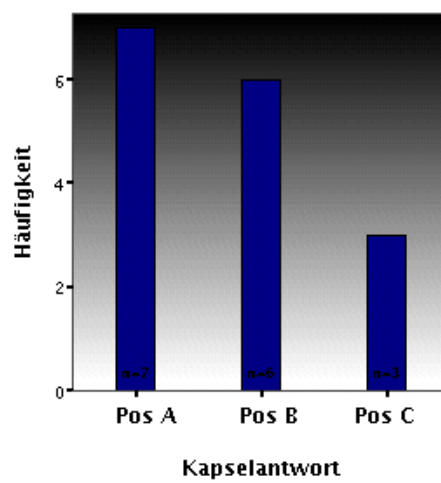


Abbildung A.7.: Auftreten von Dyskinesien des Mundes und der oberen Extremitäten sowie Auftreten von Sprachstörungen an den Positionen A, B und C

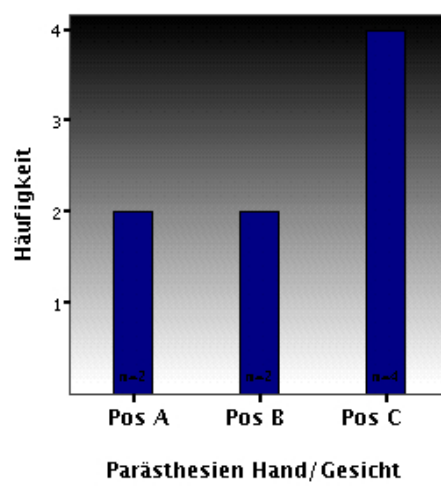


Abbildung A.8.: Auftreten von Parästhesien an den Händen oder dem Gesicht bei Stimulation des Lemniscus medialis an den Positionen A, B und C

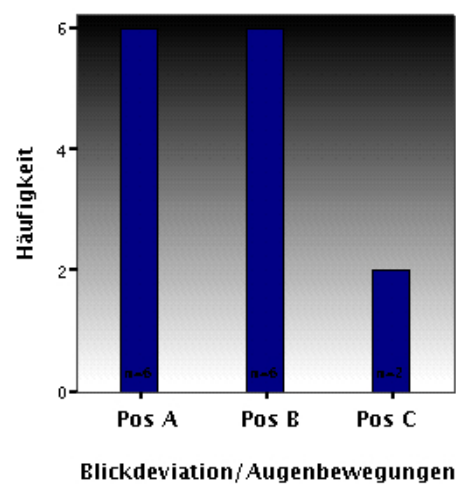


Abbildung A.9.: Auftreten von Nebenwirkungen an den Augen wie Blickdeviation oder unwillkürliche Augenbewegungen an den Positionen A, B und C

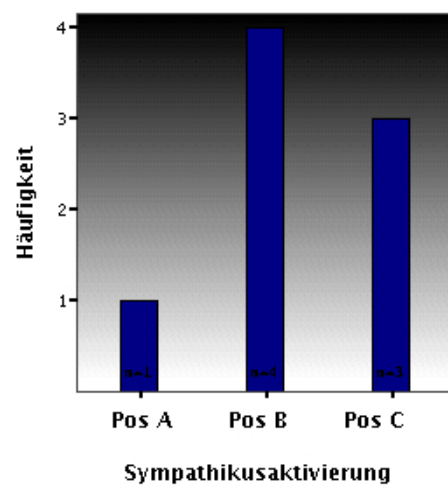


Abbildung A.10.: Auftreten einer Aktivierung des Sympathikus mit vegetativen Nebenwirkungen, Schwitzen, Flush und Mydriasis an den Positionen A, B und C

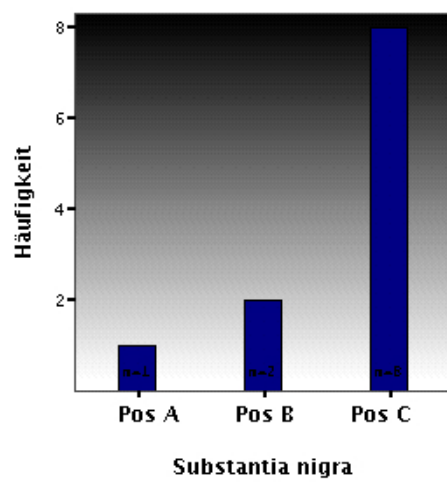


Abbildung A.11.: Auftreten einer Verschlechterung der Akinese als Zeichen der Stimulation der Substantia nigra an den Positionen A, B und C

A.5. Tabelle zum Trajektorienwechsel und dem Erfolg der Ableitung

Tabelle A.1.: Wechsel der Trajektorie und Ableitungserfolg rechts

	kein STN-Signal	STN-Signal	Gesamt
kein Wechsel	7	34	41
Wechsel nach posterior und medial	0	1	1
Wechsel nach lateral	1	1	2
Wechsel nach anterior	1	0	1
Wechsel nach medial	0	5	5
Gesamt	9	41	50

Tabelle A.2.: Wechsel der Trajektorie und Ableitungserfolg links

	kein STN-Signal	STN-Signal	Gesamt
kein Wechsel	10	36	46
Wechsel nach medial	1	2	3
Gesamt	11	38	49

A.6. Interkorrelationstabelle zum Zusammenhang zwischen der Wahl des endgültigen Stimulationspols und intraoperativ gewonnener Daten

Tabelle A.3.: Korrelation des endgültigen Stimulationspols mit den Ableitungsdaten

	Beginn Abl re	Beginn Abl li	Ende Abl re	Ende Abl li
Untere Pole rechts	-.435*	-.137	-.257	-.121
Obere Pole rechts	-.338	-.251	-.178	-.210
Untere Pole links	.244	.070	.140	.035
Obere Pole links	.461**	-.020	.398*	.100

Tabelle A.4.: Korrelation des endgültigen Stimulationspols mit dem Ort des besten Stimulationsergebnisses und der Elektrodentiefe

	Best Stim re	Best Stim li	Elektrodentiefe re	Elektrodentiefe li
Untere Pole rechts	.050	-.139	.042	.029
Obere Pole rechts	.108	-.113	.115	-.054
Untere Pole links	-.164	.031	.083	.042
Obere Pole links	.135	.122	.018	-.240

A.7. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren

- **an der Georg-August-Universität Göttingen:** M. Bähr, K. Bärner, B. Bandelow, H. Becker, W. Bommer, J. Brockmöller, W. Brück, G. Burckhardt, H. Dunkelberg, H. Eiffert, G. Emons, W. Engel, P. Falkai, K. von Figura, H. Friedrich, L. Füsezi, J. Gärtner, U. Groß, E. Hallier, G. Hellige, R. Herken, C. Hermann-Lingen, F. Hess, R. Hustert, M. Klintschar, W. Knepel, M. Kochen, M. Lakomek, C. Matthias, F. Nauck, C. Neumann, M. Oellerich, T. Paul, W. Paulus, J. Petersen, H.-J. Radzum, G. Ramadori, D. Richter, R.-H. Ringert, U. Rüger, W. Ruschewski, K.H. Scholz, W. Schultz, M. Schultz, L. Trümper, C. Wiesemann, W. Wuttke, A. Zeeck, V. Zimmermann
- **an der Philipps-Universität Marburg:** H. Bertalanffy und D. Hellwig
- **an der Universität Tromsø, Norwegen:** R. Busund und A. Revhaug

A.8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dieter Hellwig möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit danken. Er ermöglichte mir nicht nur den Zugang zu allen bei den Operationen zur tiefen Hirnstimulation entstandenen Daten, sondern ebenso den Zugang zu allen Operationen im Zeitraum der Datenerhebung. Die Vollständigkeit der Datensammlung verdanke ich maßgeblich der Unterstützung von Herrn Dr. Appenrodt von der Firma Medtronic®. Nur so waren viele Operationsplanungen und vor allem Ableitungsdaten für mich erreichbar. Weiterhin danke ich Frau Dr. Sixel-Döring von der Paracelsus Elena-Klinik in Kassel für die Dokumentation und freundliche Überlassung der prä- und postoperativen motorischen Testungen, die in die Auswertung mit einfließen konnten. Ohne Herrn M. Sucker, EDV-Beauftragter der Klinik für Neurochirurgie der Uni Marburg, wäre die Datensammlung im Dschungel der Aktenbeschaffung und Patientenidentifikation nicht möglich gewesen. Auch ihm möchte ich meinen Dank aussprechen. Ich danke Frau Dr. Jutta Margraf-Stiksrud für die statistische Beratung und die fachliche Hilfe beim Verfassen einer wissenschaftlichen Arbeit. Vielen Dank für die unermüdliche Motivation und die Arbeitswochen an der Ostsee. Zuletzt gilt mein Dank Herrn Sven Riedel für das Korrektorat des Textes und für die vielen entbehrten Stunden, die das Schreiben meiner Doktorarbeit gefordert hat.

Ich widme diese Arbeit meinem Vater.